

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1907-1908

N° 83

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ANGINES PSEUDO-MEMBRANEUSES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Janvier 1908

PAR

Philippe-Vincent-Joseph GUIMEZANES

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX (Médaille de bronze 1906)

ANCIEN PRÉPARATEUR DU SERVICE ANTI-DIPHTÉRIQUE A L'INSTITUT PASTEUR MUNICIPAL
DE BORDEAUX

Né à Perpignan (Pyrénées-Orientales), le 10 mai 1883.

Examineurs de la Thèse	{	MM. FERRÉ,	professeur.....	} <i>Président.</i>	
		ARNOZAN,	professeur.....		
		MANDOUL,	agrégé.....		} <i>Juges.</i>
		CRUCHET,	agrégé.....		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX

Y. CADORET, IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546410_0063

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1907-1908

N° 83

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ANGINES PSEUDO-MEMBRANEUSES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Janvier 1908

PAR

Philippe-Vincent-Joseph GUIMEZANES

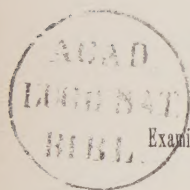
ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX (Médaille de bronze 1906)

ANCIEN PRÉPARATEUR DU SERVICE ANTI-DIPHTÉRIQUE A L'INSTITUT PASTEUR MUNICIPAL
DE BORDEAUX

Né à Perpignan (Pyrénées-Orientales), le 10 mai 1883.



Examineurs de la Thèse

{	MM. FERRÉ,	professeur.....	<i>Président.</i>
	ARNOZAN,	professeur.....	
	MANDOUL,	agrége.....	<i>Juges.</i>
	CRUCHET,	agrége.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX

Y. CADORET, IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen. | M. DE NABIAS... Doyen honoraire.

PROFESSEURS

MM. DUPUY..... } MASSE..... }		Professeurs honoraires.	
MM.		MM.	
Clinique interne.....	{ PICOT. PITRES.	Physique biologique et élec- tricité médicale.....	BERGONIÉ.
Clinique externe.....	{ DEMONS. LANELONGUE.	Chimie.....	BLAREZ.
Pathologie et thérapeu- tique générales.....	VERGELY.	Histoire naturelle.....	GUILLAUD.
Thérapeutique.....	ARNOZAN.	Pharmacie.....	DUPOUY.
Médecine opératoire...	VILLAR.	Matière médicale.....	DE NABIAS.
Clinique d'accouchem ^{ts} .	LEFOUR.	Médecine expérimentale...	FERRÉ.
Anatomie pathologique.	COÛNE.	Clinique ophtalmologique..	BADAL.
Anatomie.....	GENTES (chargé)	Clinique chirurgicale infan- tile et orthopédie.....	DENUCÉ.
Anatomie générale et histologie.....	VIAULT.	Clinique gynécologique...	BOURSIER.
Physiologie.....	JOLYET.	Clinique médicale des mala- dies des enfants.....	MOUSSOUS.
Hygiène.....	LAYET.	Chimie biologique.....	DENIGÈS.
Médecine légale.....	L. LANDE.	Physique pharmaceutique..	SIGALAS.
		Pathologie exotique.....	LE DANTEC.

PROFESSEURS-ADJOINTS :

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	MM. DUBREUILH.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Clinique des maladies du larynx, des oreilles et du nez.....	MOURE.
Clinique des maladies mentales.....	RÉGIS

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

SECTION DE MÉDECINE (*Pathologie interne et Médecine légale*).

MM. MONGOUR.	MM. VERGER.	M. CRUCHET.
CABANNES.	ABADIE.	

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe..	{ MM. BÉGOUIN. VENOT. GUYOT.	Accouchements....	{ MM. ANDÉRODIAS. PERY.
----------------------	------------------------------------	-------------------	----------------------------

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie.....	{ MM. GENTES. CAVALIÉ.	Histoire naturelle.....	{ MM. BEILLE. MANDOUL.
Physiologie.....	GAUTRELET.		

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Chimie.....	M. BENECH.	Pharmacie.....	{ MM. BARTHE. LABAT.
-------------	------------	----------------	-------------------------

COURS COMPLÉMENTAIRES :

Pathologie interne.....	MM. RONDOT.
Accouchements.....	PERY.
Physiologie.....	GAUTRELET.
Ophtalmologie.....	LAGRANGE.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES DEUX GRAND'MÈRES

Que j'unis dans une même affection je dédie tout d'abord cette thèse qui me permet de reconnaître combien leur longue vie, toute faite pour moi de soins intelligents et de souriante bonté, leur donne droit à ma vive gratitude.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A l'amour desquels je dois tant d'actes d'abnégation et de dévouement, tant de sollicitudes, je donne ici l'assurance que mon principal objectif sera toujours cette droiture, cette honnêteté, ce courage, ces principes, dont ils n'ont cessé de me donner l'exemple et que mes sentiments les plus affectueux ne reconnaîtront jamais assez.

A MES SŒURS

Hommage affectueux d'un frère tendrement aimé.

A mon Oncle,

MONSIEUR LE DOCTEUR SABARTHEZ

Médecin en chef de l'hôpital civil de Perpignan

En qui je salue le parent accueillant et serviable dont maintes fois l'appui bienveillant me seconda dans le labeur, je suis heureux de dire qu'il sera mon modèle d'honorabilité et de dévouement professionnels dans une carrière commencée identiquement à la mienne et poursuivie consciencieusement auprès des riches et des déshérités.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TALAIRACH

*Directeur du Service de Santé de la Marine (Réserve),
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

En témoignage de ma reconnaissance.

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES

DU CORPS DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES ET DE LA MARINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTRAND

*Médecin général de 1^{re} classe de la Marine,
Inspecteur général du Service de Santé de la Marine,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur, Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUEMIN

*Directeur du Service de Santé de la Marine,
Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BELLOT

*Médecin en chef de 2^e classe de la Marine,
Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Colonies,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

A mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR G. FERRÉ

*Professeur de Médecine expérimentale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Directeur de l'Institut Pasteur de la Ville de Bordeaux,
Officier de l'Instruction publique.*

J'offre ce modeste travail que les leçons
reçues à ses côtés m'ont permis d'élaborer.
Je le remercie d'avoir voulu me faire l'hon-
neur d'accepter la présidence de cette thèse
et l'assure de mon profond respect.

AVANT-PROPOS

A l'heure où l'étudiant en médecine va soumettre à ses maîtres le modeste fruit de leurs leçons, il éprouve le besoin, avant d'aborder son sujet, de jeter un regard rétrospectif sur ses belles années de jeunesse et d'étude pour s'en remémorer les débuts et témoigner sa reconnaissance à tous ceux qui lui ont porté intérêt. Ce devoir est pour nous d'autant plus doux, que professeurs, parents et amis ont dépensé, en notre faveur, dévouement, conseils et leçons sans compter.

Notre gratitude va d'abord à nos maîtres de l'Ecole annexe de Toulon qui, sous l'autorité paternelle et bienveillante de M. le directeur Rouvier, guidèrent nos premiers pas ; c'est vers le D^r Regnault que vont tout particulièrement nos sentiments amicaux puisqu'il voulut bien nous distinguer pour collaborer à son œuvre et par de fréquents rapports stimuler nos efforts.

A Bordeaux, nous trouvâmes dans M. le directeur Bertrand et dans M. le sous-directeur Girard des chefs à l'esprit large, dont l'œuvre se continua par M. le directeur Jacquemin et par M. le sous-directeur Bellot pour rendre familial notre séjour à l'Ecole de médecine navale ; merci à chacun d'eux.

Que M. le professeur Chabannes, qui nous soutint dans nos craintes, qui nous aida de ses encouragements, qui s'intéressa à nos travaux, accepte ici l'humble tribut de nos remerciements que nous offrons également à tous les autres professeurs de l'Ecole qui nous dispensèrent leurs leçons.

Nous voulons aussi qu'un souvenir tout particulier aille à M. le D^r Bellile, officier de service, qui fut pour nous un ami et

lui dise que nous serons toujours heureux lorsque les circonstances nous rapprocheront.

A l'hôpital ce fut, d'abord, dans le service de M. le D^r Courtin, chirurgien des hôpitaux, que nous reçûmes quelques mois de leçons aussi utiles qu'agréables, qui nous dictent un sincère merci.

Puis à notre première année d'externat, nous eûmes l'extrême satisfaction d'être accepté dans le service de M. le professeur Arnozan, qui nous prodigua ses savantes lumières sous une forme fine et enjouée, qu'accompagnait une réelle bonté; qu'il nous permette de l'assurer de notre entier dévouement.

C'est dans le service de M. le D^r Gourdon, que, durant notre deuxième année d'externat, nous apprîmes à nous intéresser à l'orthopédie et à apprécier sa supériorité dans son art. Il voulut joindre pour nous à un intérêt réel des rapports amicaux qui rapprochèrent de cœur l'élève du maître, nous ne saurions trop lui exprimer notre reconnaissance.

Merci bien sincèrement à M. le D^r Buard, qui nous aida de son temps et de son expérience pour mener à bonne fin ce modeste travail.

Mais si l'hôpital compte parmi nos excellents souvenirs, que dirons-nous des deux années de laboratoire passées en grande partie auprès de ce maître expérimenté qu'est M. le professeur Ferré? Son enseignement si profitable et si instructif a été pour nous la véritable source où nous avons puisé les principes des méthodes rigoureuses qui sont si nécessaires à l'étude de la science expérimentale. Qu'il sache combien est grande notre gratitude pour tout cela et pour tous les sages conseils qu'il nous dispensa.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ANGINES PSEUDO-MEMBRANEUSES

INTRODUCTION

En feuilletant les registres du service antidiptérique de l'Institut Pasteur de Bordeaux, dans lesquels sont consignés le résultat de l'examen desensemencements d'angines suspectes adressés par les médecins de la ville, on rencontre assez fréquemment associé au bacille de Loeffler ou aux autres microbes tels que staphylocoques, streptocoques, etc..., des microbes que l'on désigne dans le service sous le nom de diplocoques ne prenant pas le Gram. C'est en 1895 que M. le professeur Ferré, directeur de l'Institut Pasteur, frappé par l'aspect de ces agents microbiens, recommanda de les noter et de les rechercher soigneusement. Ce sont des diplocoques rappelant par leur morphologie celle du gonocoque et, comme ce dernier, ne prenant pas le Gram. Quelquefois, mais rarement, on rencontre ces diplocoques à l'état de pureté dans les angines; alors la gorge

du malade peut présenter une inflammation diffuse avec, par endroits, un enduit crémeux pultacé, mais on peut également se trouver en présence d'une véritable angine pseudo-membraneuse, à fausses membranes blanc-grisâtres, rappelant par ses caractères, voire même par ses symptômes inquiétants, l'angine pseudo-membraneuse diphtérique, tel le cas dont nous avons pu suivre l'évolution. On comprend dès lors l'intérêt qu'il y avait à connaître ces diplocoques et à tenter leur identification.

Ce travail a été entrepris par M. le Dr Bellile dans le courant de l'année 1907, dans le laboratoire de M. le professeur Ferré. Notre prédécesseur isola les diplocoques d'angines suspectes et par des réensemencements en milieux variés étudia leurs cultures. Il pratiqua ensuite des inoculations expérimentales sur des animaux de laboratoire pour étudier la virulence des microbes qu'il avait isolés, leur action pathogène et leur nature diphtéro-gène. Enfin, frappé des points de ressemblance qui existaient entre les résultats qu'il obtenait et ceux signalés par les divers auteurs, il terminait son étude de la façon suivante : « Nous » concluons donc de nos travaux personnels et de l'étude » bibliographique et critique de la question, que le diplocoque » en grains de café, ne prenant pas le Gram, si souvent rencontré dans la gorge et le nez et décrit parfois sous le nom de » *diplococcus catarrhalis*, est capable d'engendrer des angines » d'une réelle gravité, pouvant simuler parfois la diphtérie. » Peut-être enfin faut-il admettre que cet agent microbien » peut devenir, avec une localisation différente et une virulence » exaltée, l'agent causal de la méningite cérébro-spinale. »

A notre tour, nous avons essayé de reprendre la question. Nous avons isolé de quatre angines suspectes des échantillons de diplocoques ne prenant pas le Gram, nous les avons ensemencés sur divers milieux, ce qui nous a permis de vérifier les observations de M. le Dr Bellile. Passant alors à la partie expérimentale, nous avons étudié le pouvoir pathogène et diphtéro-gène des échantillons dont nous disposions, et c'est ainsi que nous avons pu reproduire, à la suite de notre prédécesseur, des fausses membranes.

Afin de voir si nous ne pourrions pas tirer une indication des réactions d'agglutination, nous avons essayé d'entreprendre cette étude, avec les diplocoques étudiés d'abord, puis avec des microbes qui ont, au moins morphologiquement, quelques points de ressemblance avec eux : le « *diplococcus intracellularis meningitidis* » de Weichselbaum et le « *diplococcus catarrhalis* ».

Nous rapportons aussi, au cours de notre travail, l'observation d'un malade atteint d'angine pseudo-membraneuse pure à diplocoques ne prenant pas le Gram, que nous avons pu suivre dans le service de M. le professeur Moussous.

Enfin, passant en revue ce qui a été écrit sur les microbes qui rappellent, par leurs caractères morphologiques au moins, les diplocoques que nous avons étudiés, nous avons essayé de comparer nos résultats à ceux obtenus par les divers auteurs. Nous avons donc divisé ce bien modeste travail de la façon suivante :

Dans le premier chapitre, nous passons en revue les caractères morphologiques, de coloration et de culture des diplocoques que nous avons étudiés.

Dans un chapitre second, nous donnons l'exposé des expériences faites par M. le Dr Bellile et par nous-même, en y ajoutant nos essais d'agglutination. Dans un paragraphe intitulé « Résultats des expériences », nous essayons de synthétiser ce que nous a appris l'expérimentation.

Dans un troisième chapitre, nous rapportons l'observation d'angine pseudo-membraneuse pure à diplocoques ne prenant pas le Gram que nous avons pu suivre en détail.

Enfin, dans un quatrième chapitre intitulé « Essai d'identification des microbes », après avoir rapporté les statistiques de l'Institut Pasteur de Bordeaux pour montrer la fréquence dans les angines suspectes de ces diplocoques ne prenant pas le Gram, nous avons essayé de rechercher dans quelle mesure ces microbes peuvent être comparés au méningocoque de Weichselbaum et au *diplococcus catarrhalis*, citant à ce sujet l'avis des auteurs qui ont écrit sur la question.

CHAPITRE PREMIER

Morphologie. Coloration. Cultures.

Morphologie.

L'agent microbien dont nous entreprenons l'étude se présente généralement à l'examen microscopique, sous la forme de microcoques rarement isolés, le plus souvent groupés deux à deux et prenant dans ce cas un aspect spécial. Chaque élément est fortement aplati suivant le bord qui regarde son homologue, de telle sorte que l'on peut comparer leur forme à celle de grains de café et que l'ensemble du microbe rappelle par sa configuration celle du gonocoque. Cet aspect a été retrouvé que le microbe fût vivant ou fixé et coloré. En goutte suspendue, il ne paraît pas mobile. Dans les frottis de fausses membranes, il revêt également la forme que nous venons de décrire.

M. le D^r Bellile a signalé une forme spéciale qu'il décrit de la façon suivante : « Sur bouillon et sérum liquide, il prend pres-
» que toujours la forme de diplostreptocoques : les éléments
» sont alors disposés en chainettes, où les cocci sont nettement
» rapprochés deux à deux, toujours en grains de café, de telle
» sorte que chaque coccus d'un même diplocoque est séparé de
» son conjoint par un espace moindre que celui qui sépare deux
» diplocoques d'une même chainette. Ces diplostreptocoques
» sont d'ailleurs formés d'éléments de nombre fort variable.
» Souvent constituées de quelques diplocoques seulement, les
» chainettes sont parfois extrêmement longues et sinueuses, tra-
» versant dans toute sa largeur le champ de la préparation ».

Il ne nous a pas été donné d'observer cette forme diplostreptococcique de même que nous n'avons pas vu les gros microcoques réfringents qu'il signale plus loin comme faisant partie de chaînettes de diplostreptocoques observées dans des cultures sur bouillon provenant d'une angine pseudo-membraneuse. Par contre, il nous est arrivé d'observer des groupes formés de deux diplocoques dont l'ensemble des quatre éléments revêtait l'aspect d'un tétracoque.

Coloration.

Toutes les couleurs basiques d'aniline colorent ce diplocoque; toutefois, la thionine phéniquée, le krystal violet, le bleu de méthylène et la fuchsine de Ziehl très diluée, lui conviennent tout particulièrement. Les couleurs acides, au contraire, semblent moins convenir à notre microbe, l'éosine à l'alcool le colore faiblement, et, si l'on veut obtenir de belles colorations, il est nécessaire de faire agir assez longtemps ce colorant.

Les diplocoques que nous avons pu nous-même observer ne prennent pas le Gram, et cela très nettement, l'alcool absolu décolore très rapidement les préparations.

M. le Dr Bellile a vu, dans certains cas, dans des frottis de sang et de sucs organiques d'un lapin, un diplocoque prenant le Gram et présentant pour le reste les mêmes caractères que le diplocoque qui fait l'objet de cette étude. Ce caractère disparaissait d'ailleurs au bout d'un certain temps de culture et de passage sur sérum, il reprenait alors sa propriété de ne pas se colorer par le Gram. Si nous avons retrouvé quelquefois dans des frottis et sur une fausse membrane de lapin un diplocoque prenant le Gram, jamais nous n'avons pu lui faire perdre cette propriété et l'avons, par conséquent, considéré comme un autre élément.

Cultures.

Les diplocoques étudiés ne cultivent pas également bien, dès le début, sur n'importe quel milieu et il est nécessaire, pour

obtenir des cultures abondantes, d'acclimater le microbe dans des milieux de choix. Le sérum gélatinisé, un mélange de bouillon et de sérum liquide et un mélange de gélose-ascite paraissent être les milieux les plus favorables. La température optima de développement est de 35°. Par réensemencement sur gélose, on obtient ensuite des cultures assez riches.

Sur sérum gélatinisé, au bout de douze à quinze heures d'étuve, on observe un développement assez abondant de colonies punctiformes d'un blanc grisâtre, surélevées par rapport au milieu, d'aspect humide. Par la suite, ces colonies augmentent en surface et on les voit, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, atteindre des diamètres de 2 à 3 millimètres. Le plus souvent, elles confluent les unes vers les autres le long du trait d'ensemencement, pour constituer des trainées à bords dentelés d'un blanc grisâtre. Dans les cultures anciennes, les colonies développées revêtent une coloration blanc sale jaunâtre.

La gélose est le milieu sur lequel on obtient les plus abondants développements quand le microbe a été acclimaté. Sur ce milieu, au début, les colonies revêtent l'aspect suivant : elles sont arrondies, surélevées par rapport au milieu, transparentes, si bien que M. le Dr Bellile les a justement comparées à des gouttes de rosée. Plus tard, quand le microbe est habitué au milieu, ces colonies sont plus nombreuses et atteignent une surface plus considérable. C'est ainsi que nous avons pu observer des colonies atteignant 4 à 5 millimètres de diamètre ; elles sont blanc grisâtre, humides, arrondies à bords légèrement crénelés, surélevées légèrement au centre et, à ce niveau, plus opaques qu'à la périphérie ; elles confluent généralement le long des traits d'ensemencement, de façon à constituer des trainées larges de 4 à 5 millimètres à bords assez découpés. Il arrive souvent qu'au bout d'un certain nombre de réensemencements, les cultures sur gélose arrivent à s'appauvrir énormément. M. le Dr Bellile a essayé avec succès un mode de régénération de ces cultures que nous avons pu justement apprécier, le voici : « Au lieu de réensemencer directement de gélose sur

» gélose, nous prélevons une parcelle de culture sur ce milieu
» et nous la diluons dans un peu de bouillon ordinaire; puis,
» reprenant une dose de cette dilution, nous la reportons sur
» gélose. Nous obtenons généralement ainsi, même avec des
» cultures mères anciennes et fort appauvries, de belles colonies
» espacées, tandis que le bouillon qui a servi de milieu de
» passage ne cultive pas ou presque pas ».

Sur bouillon ordinaire, le diplocoque pousse difficilement; nos premiers essais de cultures ont été infructueux ou ne nous ont donné que des résultats peu appréciables. Nous sommes tout de même parvenu à obtenir des cultures sur ce milieu. Dans les cas très favorables, et après ensemencement très abondant, la masse du liquide est claire, mais au fond du tube on note un dépôt d'abord blanc floconneux qui plus tard se collecte en un dépôt de grumeaux blancs pulvérulents sur une hauteur pouvant atteindre un centimètre à un centimètre et demi. Plus tard quelquefois à la surface du milieu se forme un voile blanc grisâtre de la face inférieure duquel se détachent de petits grumeaux, qui, après avoir flotté dans la masse du liquide, viennent se collecter au fond du tube. Toutefois nous n'avons pas obtenu des résultats constants et souvent, ayant ensemencé à la fois un tube de bouillon et un tube de sérum ou de gélose, nous avons obtenu un développement abondant sur ces derniers milieux, tandis que le bouillon restait stérile ou bien ne présentait qu'un très faible dépôt pulvérulent.

Avec un des échantillons de diplocoque que nous avons isolés d'un ensemencement provenant d'une angine, nous avons obtenu dès le premier ensemencement en bouillon, un trouble notable du liquide avec dépôt pulvérulent au fond du tube, si bien que, nous croyant en présence d'impuretés, nous avons vérifié par des réensemencements sur sérum gélatinisé, sur gélose et par des examens microscopiques si nous étions bien en présence du diplocoque étudié; chaque fois nous l'avons retrouvé à l'état de pureté.

En sérum liquide, nous ne sommes jamais arrivé à obtenir des cultures bien abondantes et nous avons simplement noté

un faible dépôt blanc pulvérulent au fond de certains tubes.

En bouillon lactosé carbonaté, le diplocoque pousse très peu et présente toujours l'aspect que nous avons décrit pour le bouillon et le sérum liquide. Il ne fait pas fermenter le milieu.

Sur gélatine, le diplocoque pousse très difficilement, nous n'avons pas obtenu de résultat et M. le Dr Bellile a pu simplement noter parfois une petite trainée blanchâtre presque imperceptible le long de la ligne de piqûre, et il n'a jamais vu la liquéfaction de ce milieu.

Sur pomme de terre, culture insignifiante formant un très léger enduit jaunâtre, quand elle existe; nous n'avons pas pu l'obtenir.

Dans le lait, le microbe se développe, mais ne donne pas de coagulation du milieu.

En eau peptonée, nous avons noté un très léger dépôt pulvérulent au fond du tube.

CHAPITRE II

Expériences.

Ce qui a attiré notre attention et celle de nos prédécesseurs sur les diplocoques ne prenant pas le Gram, c'est que ces micro-organismes se rencontraient souvent au cours d'angines. Étaient-ils donc pathogènes? Et, s'ils l'étaient, dans quelle mesure l'étaient-ils? Telle était la question qui se posait. D'où les expériences de M. le D^r Bellile qui, à l'instigation de M. le professeur Ferré, en plus du pouvoir pathogène et diptéro-gène, a étudié la virulence du diplocoque, et les nôtres qui ont été faites dans le même but de vérification. Nous reproduisons *in extenso* les unes et les autres.

Expériences effectuées par M. le D^r Bellile.

EXPÉRIENCES I, II, III

Pour essayer la virulence du microbe, nous avons pratiqué, dit-il, des injections intra-veineuses à trois lapins, avec trois échantillons isolés dans trois angines différentes. Comme à cette époque nous n'avions pas encore pu obtenir des cultures sur bouillon ou tout autre milieu liquide, nous avons eu recours à des cultures sur sérum gélatinisé, délayées dans une petite quantité de bouillon.

Le 12 décembre 1906, nous avons donc injecté dans la veine marginale de l'oreille de trois lapins 1 cc. de cette dilution rendue bien homogène, soit :

Pour le lapin I, du poids de 1 kil. 250, 4 cc. de la culture A ;

Pour le lapin II, du poids de 1 kil. 400, 4 cc. de la culture B ;

Pour le lapin III, du poids de 1 kil. 500, 4 cc. de la culture C.

Le lapin I paraît quelque peu fatigué le lendemain de l'inoculation. Il se couche volontiers et fait peu de mouvements ; sa température rectale est de 39°. Mais, les jours suivants, il se remet assez rapidement.

Le lapin II, dont la température n'a jamais dépassé 38°3, ne paraît avoir été nullement éprouvé par l'inoculation.

Des prises de sang, faites le 23 décembre, avec toutes les précautions aseptiques d'usage, dans la veine marginale de l'oreille des lapins I et II, nous ont permis d'obtenir sur sérum gélatinisé des cultures pures du diplocoque ne prenant pas le Gram.

Le lapin III, qui d'abord avait paru résister assez bien, a commencé à maigrir après trois ou quatre jours. Le 20 décembre, l'amaigrissement est prononcé et l'abattement notable. Le 21 décembre, mort vers 9 heures du matin.

Autopsie pratiquée le même jour vers 4 heures du soir : A la base des deux poumons, surtout à droite, un peu de congestion. Adénite trachéo-bronchique appréciable. Ni épanchement ni adhérences dans la plèvre et le péritoine. Foie hypertrophié, friable, très congestionné : issue d'une grande quantité de sang à la coupe. Reins très congestionnés, surtout dans la région corticale. Centres nerveux normaux ; rien au niveau des méninges. Les autres organes paraissent normaux.

Examens histologiques des organes. — Poumons : Dans les cloisons intervalvéolaires, nombreux globules rouges et leucocytes ; les capillaires sont distendus par le sang et font saillie dans les alvéoles. Dans les cavités alvéolaires, exsudat composé de nombreuses hématies, de leucocytes mononucléaires, de cellules épithéliales desquamées, à protoplasma granuleux et à noyau mal coloré et de quelques éléments de fibrine.

Foie : La veine centrale du lobule est dilatée, mais ses parois ne sont pas épaissies. Les capillaires qui en rayonnent sont distendus, sans altération bien notable des trabécules. Les cellules de la périphérie du lobule ont subi une très légère infiltration granulo-graisseuse.

Reins : Le réseau capillaire des glomérules de Malpighi et les capillaires de la substance corticale sont distendus. Les cellules épithéliales des tubuli contorti paraissent légèrement altérées; mais aucun cylindre hématique ou autre dans la lumière de ces tubes.

Examens bactériologiques. — Avec du sang du ventricule droit et du suc prélevé dans le foie et les reins, on a fait des frottis et on a pratiqué des ensemencements. Les examens microscopiques des frottis et des cultures nous ont révélé la présence, dans chaque prélèvement, du diplocoque en grains de café ne prenant pas le Gram.

EXPÉRIENCES IV, V, VI.

Le diplocoque ayant été retrouvé parfois en cultures pures dans des angines pseudo-membraneuses, nous devons naturellement tenter de reproduire expérimentalement la fausse membrane.

Le 13 décembre, nous mettons en place trois vésicatoires sur la face interne de l'oreille de trois lapins et nous encapuchonnons chaque oreille par un point de suture.

Le lendemain 14, sur le derme mis à nu, nous ensemençons des parcelles des cultures sur sérum que nous avons utilisées deux jours auparavant pour les injections intraveineuses : nous devons être ainsi prochainement fixé sur leur virulence respective. Nous employons donc :

La culture A pour le lapin IV.

La culture B pour le lapin V.

La culture C pour le lapin VI.

Le 15 décembre, sur l'oreille des trois lapins, nous constatons très nettement la présence de fausses membranes, ne se désagrégeant nullement, même après un long séjour dans l'eau.

Des frottis et des ensemencements nous ont permis de retrouver dans chaque fausse membrane le diplocoque ne prenant pas le Gram, inclus dans les cellules épithéliales et les leucocytes polynucléaires.

Les lapins IV et V, après avoir présenté quelques vagues troubles généraux (amaigrissement, abattement, fièvre...) se remettent assez rapidement. Le lapin VI, au contraire, après avoir eu des manifesta-

tions semblables, mais s'accusant progressivement, est trouvé mort le 18 décembre au matin.

Autopsie pratiquée le même jour, à trois heures du soir.

Rien à noter au niveau de la cavité thoracique.

Ni liquide, ni adhérences dans le péritoine. Foie un peu volumineux, congestionné; à la coupe, la pression fait sourdre une assez grande quantité de liquide sanguinolent. Rate et reins très congestionnés, ces derniers surtout dans la région corticale.

Centres nerveux normaux : au niveau des méninges, ni adhérences, ni épanchement, ni inflammation.

Examens histologiques des organes. — Foie : Veine sus-hépatique et réseau capillaire dilatés sans aucune altération cellulaire.

Reins : Distension des vaisseaux, surtout des capillaires des anses glomérulaires, qui apparaissent comme injectés par les globules rouges tassés qu'ils contiennent. Léger exsudat fibrineux dans les tubuli contorti et les cavités des glomérules.

Rate : Autour de l'artériole centrale du glomérule dilaté, abondante prolifération de lymphocytes et de gros mononucléaires.

Dans le tissu réticulé périfolliculaire, les cellules spléniques ont également proliféré et englobé dans leur intérieur des globules rouges.

Examens bactériologiques. — Avec du sang du ventricule droit et du suc prélevé dans le foie, les reins et la rate, on a fait des frottis et pratiqué des ensemencements. Dans les frottis et sur les premières cultures obtenues sur sérum gélatinisé, diplocoque, en grains de café, morphologiquement identique à celui qui a servi à la production de la fausse membrane, mais encapsulé et prenant le Gram. Après quelques réensemencements, la forme du microbe ne s'est pas modifiée, mais la réaction à la méthode de Gram est devenue progressivement négative et la capsule n'apparaît plus aux examens microscopiques. Il est bien évident que des isolements nous ont permis d'identifier le microbe et d'exclure toute impureté pouvant nous induire en erreur.

EXPÉRIENCE VII

Le 4 janvier, inoculation sous-cutanée (peau du ventre) de 4 cc. d'une culture en bouillon à un lapin du poids de 1 kil. 500; le microbe avait été isolé à l'autopsie du lapin VI.

Dès le lendemain, il ne persiste aucune trace locale de l'injection : ni induration, ni boule d'œdème ; et, dans la suite, l'animal n'a présenté aucun trouble appréciable.

EXPÉRIENCE VIII

Le 3 janvier, inoculation intrapéritonéale à un lapin de 4 cc. d'une culture en bouillon du diplocoque isolé à l'autopsie du lapin VI.

Le 9 janvier, l'animal a très sensiblement maigri et paraît manifestement malade. T. : 40,1.

Le 12 janvier, même état un peu plus accentué. On prélève du sang dans la veine marginale d'une oreille et on fait des frottis et des ensemencements sur divers milieux.

Les frottis ne donnent aucun résultat, mais on obtient des cultures pures d'un diplocoque inoculé ne prenant pas le Gram, d'abord sur sérum gélatinisé, puis, après acclimatement, sur gélose et bouillon.

Le 15 janvier, le lapin est trouvé mort dans la matinée.

Autopsie dans la soirée.

Amaigrissement considérable. Les muscles de la paroi abdominale sont d'une minceur extrême; le poids qui, le jour de l'inoculation, était de 1 kil. 610, est tombé à 0 kil. 940.

Les organes thoraciques et le tube digestif sont normaux.

Le feuillet pariétal du péritoine paraît comme chagriné à droite, dans toute la région avoisinant le point d'inoculation.

On fait un frottis qui donne un résultat négatif.

Le foie et les reins sont assez volumineux, congestionnés. Rien d'anormal au niveau des méninges.

Des frottis et des ensemencements pratiqués avec du sang et du suc du foie et des reins ont décelé la présence du diplocoque ne prenant pas le Gram, avec tous les caractères décrits précédemment.

EXPÉRIENCE IX

Le 15 janvier, inoculation avec une pipette Pasteur dans le péritoine d'un lapin (après boutonnière de la paroi abdominale) d'un centimètre de sang, provenant du ventricule droit du lapin VIII autopsié le même jour.

L'inoculation n'a donné aucun résultat.

EXPÉRIENCE X

Le 11 janvier, sur le derme mis à nu par l'application, la veille, d'un petit vésicatoire à la face interne de l'oreille d'un lapin, on ensemence une culture sur gélose de l'échantillon C.

Le 12 janvier, la peau est recouverte d'une fausse membrane assez épaisse, ne se désagrégeant pas dans l'eau, même après agitation.

L'animal ne présente aucun trouble.

Les examens de frottis de la fausse membrane décèlent la présence de nombreux diplocoques, en grains de café, ne prenant pas le Gram, surtout intra-cellulaires, associés à des staphylocoques identifiés par les cultures.

15 janvier : Un prélèvement de sang dans la veine marginale de l'oreille saine permet d'y retrouver les mêmes diplocoques en cultures pures.

La fausse membrane s'est détachée et la peau de l'oreille malade est en voie de cicatrisation.

EXPÉRIENCE XI

21 janvier : Trépanation du crâne d'un lapin et injection sous-durémérienne de 1/10 de centimètre cube d'une culture en bouillon de l'échantillon isolé du sang du lapin VIII. Les résultats de l'inoculation ont été absolument négatifs.

EXPÉRIENCE XII

22 avril : Trépanation d'un chien labrit du poids de 14 kil. 400 et injection sous-duremérienne de 1 cc. d'une culture en bouillon de quarante-huit heures de l'échantillon C, isolé du sang du lapin VIII.

23 avril : L'animal paraît gai ; il se lève à l'appel ; rien à noter au point de vue local.

25 avril : Suppuration assez abondante au niveau de la plaie d'inoculation.

2 mai : Le chien maigrit progressivement et devient manifestement triste.

6 mai : Vomissements assez fréquents ; diarrhée ; parésie du train postérieur ; l'animal, couché, refuse toute nourriture.

8 mai : Mort dans la nuit.

Autopsie pratiquée dans la soirée. Les organes thoraciques et abdominaux ne présentent rien d'anormal, si ce n'est une hypertrophie cardiaque manifeste. Légères adhérences méningées au point d'inoculation ; la quantité du liquide intra-rachidien paraît légèrement augmentée. En plein tissu cérébral, dans la région frontale, collection purulente de la grosseur d'une noix ; un frottis y décèle la présence de diplocoques ne prenant pas le Gram et de staphylocoques blancs identifiés par les cultures.

L'examen bactériologique du sang et du liquide intra-rachidien a été négatif ; mais, dans des coupes pratiquées au niveau de la corne d'Ammon, il a été possible de déceler la présence très nette des diplocoques en grains de café, soit inclus dans les cellules cérébrales, soit libres dans les espaces extra-cellulaires ou dans la lumière des vaisseaux sanguins.

Le même jour, un second chien a été trépané et inoculé sous la dure-mère avec un méningocoque authentique, isolé par le docteur Buard, dans un cas de méningite cérébro-spinale. La quantité de culture injectée était également de un centimètre cube. Nous n'avons pas à donner ici les résultats détaillés de cette inoculation ; qu'il nous suffise de dire que l'autopsie de ce chien, mort quelques jours avant le premier, n'a pas décelé de lésions plus caractéristiques au niveau des méninges.

Expériences personnelles.

EXPÉRIENCE I

Le 20 novembre : On injecte dans la circulation générale, par la veine marginale de l'oreille droite d'un lapin de deux kilos, un centimètre cube d'émulsion d'une culture de l'échantillon α de diplocoque ne prenant pas le Gram, sur sérum gélatinisé datant du 18 novembre.

Le 25 novembre : Le lapin en expérience, qui maigrit depuis le jour où il a été inoculé, pèse actuellement 1.550 grammes.

Le 27 novembre : On pratique la saignée à la veine marginale de l'oreille gauche et onensemence le sang aseptiquement retiré sur bouillon et sérum gélatinisé.

Le 29 novembre et les jours suivants, les tubesensemencés n'ont présenté aucune espèce de développement.

Le 2 décembre : Le poids du lapin est tombé à 1 kil. 435.

Le 4 décembre : On pratique une nouvelle saignée à la veine marginale de l'oreille droite, onensemence avec le sang recueilli des tubes de bouillon, gélose et sérum, des frottis sont également faits.

Le 6 décembre et les jours suivants, les tubesensemencés le 4 sont entièrement stériles. L'examen des frottis n'a révélé la présence d'aucun microbe.

Depuis cette époque, le lapin qui vit encore est resté maigre, son poids varie de 1 kil. 440 à 1 kil. 530.

Le 20 janvier, il pèse 1 kil. 740.

EXPÉRIENCE II

Le 20 novembre : Apposition d'un vésicatoire sur la face interne de l'oreille d'un lapin du poids de 1.800 grammes.

Le 21 novembre : Le vésicatoire a pris, on enlève le pellicule d'épiderme soulevée par le liquide de la phlyctène et, sur le derme ainsi mis à nu on fait un frottis avec les colonies de l'échantillon α de diplocoque ne prenant pas le Gram contenues dans un tube de sérum gélatiniséensemencé le 18 novembre.

Le 23 novembre : Sur toute la partie frottée de diplocoque ne prenant pas le Gram, on observe un enduit blanchâtre, humide, suffisamment épais pour rendre la surface opaque, et principalement marqué sur les bords. Prélèvement est fait à l'aide d'une spatule stérilisée, d'un peu de cet enduit qui est ensuite ensemencé sur deux tubes de gélose. Une portion de cet enduit pseudo-membraneux est placée dans un verre d'eau où elle ne se dissout pas par agitation.

Le 25 novembre : Le lapin a fortement maigri, il pèse à l'heure actuelle 1 kil. 125 grammes. La fausse membrane est très épaisse, de couleur blanc sale, on peut la détacher avec une spatule, et placée dans l'eau durant vingt-quatre heures elle ne se dissout pas. On ensemence un tube de gélose et un tube de sérum gélatinisé à l'aide d'une spatule stérilisée promenée sur la face de la fausse membrane qui regarde la plaie.

Le 27 novembre : Le lapin est saigné à la veine marginale de l'oreille droite.

Le sang retiré aseptiquement est ensemencé sur un tube de bouillon et quatre tubes de sérum gélatinisé.

Le 2 décembre : Le lapin a continué à maigrir, il pèse à l'heure actuelle 1 kil. 055 grammes. La fausse membrane de son oreille est sèche et la plaie complètement cicatrisée.

Le 4 décembre : Le lapin est encore saigné à la veine marginale de l'oreille droite et le sang retiré aseptiquement est ensemencé sur un tube de bouillon, deux tubes de gélose, deux tubes de sérum. Quelques frottis sont également faits avec ce sang.

Les jours suivants, le lapin 34 continue à dépérir. Et :

Le 19 décembre, au matin, il est trouvé mort dans sa cage ; la veille au soir il vivait encore.

Nous avons pratiqué en temps opportun l'examen bactériologique de la fausse membrane, l'autopsie, l'examen histologique et bactériologique des organes lésés et du sang recueilli dans le cœur, nous donnons ci-joint le détail de nos recherches.

Résultats des examens bactériologiques de la fausse membrane. —
Le 25 novembre, nous procédons à l'examen des tubes de gélose

ensemencés le 23 novembre avec la fausse membrane du lapin en expérience. Sur l'un des tubes, on aperçoit à la partie inférieure de la surface du milieu une nappe blanche, humide, opaque, présentant par places des enclaves formées par des plaques jaunes, humides et opaques.

Dans le deuxième tube nous observons, réparties sur toute la surface du milieu, des colonies blanches, arrondies, humides, opaques, peu surélevées par rapport au milieu, et des colonies jaunes présentant par ailleurs les mêmes caractères que les colonies blanches.

L'examen microscopique des colonies contenues dans l'un et l'autre tube nous montre quelques diplocoques ne prenant pas le Gram, quelques diplocoques prenant mal le Gram, enfin des diplocoques prenant le Gram, le tout mêlé à des staphylocoques.

Nous faisons ce jour-là une séparation des colonies jaunes sur bouillon, gélose et sérum gélatinisé.

Le 27 novembre, examen des tubes de séparation du 25. Le bouillon est fortement troublé; sur la gélose, à noter un développement de colonies rondes, jaunes, surélevées par rapport au milieu, assez volumineuses, avec tendances à confluer. Sur le sérum gélatinisé, nous remarquons un développement de colonies analogues à celles que nous venons de décrire sur gélose.

L'examen microscopique de ces cultures nous montre des diplocoques prenant le Gram et des staphylocoques.

Ce jour-là, nous examinons également les tubes ensemencés à nouveau le 25 novembre avec la fausse membrane que nous étudions. Sur la gélose s'est développé un semis abondant de colonies blanches punctiformes, leur examen microscopique nous montre du diplocoque prenant le Gram et du staphylocoque. Sur le sérum gélatinisé, nous constatons un développement considérable de colonies ovales jaunâtres, avec tendance à confluer, assez volumineuses, surélevées par rapport au milieu, elles sont constituées par du diplocoque prenant le Gram, des bacilles longs rappelant de tous points le bacille diphtérique. Nous ferons remarquer que ce bacille n'a été trouvé que quelques jours après le début de l'expérience et que dans l'intervalle, la fausse membrane étant déjà bien constituée, nous n'avions trouvé à l'examen microscopique que des diplocoques et des staphylocoques.

L'examen microscopique des frottis de sang pratiqués le 27 novembre et le 4 décembre, avec le sang du lapin en expérience, ne nous a pas montré de diplocoques quels qu'ils soient, les tubes ensemencés ces mêmes jours avec le même sang sont demeurés absolument stériles.

Autopsie pratiquée le 19 décembre vers 4 heures du soir : Le lapin est fortement amaigri, son poids est tombé à 1 kil. 100.

Les poumons présentent une coloration normale et ne sont pas congestionnés.

Le cœur paraît normal.

Intestin : Le gros intestin présente, au point où s'abouche le petit intestin, une plaque d'un centimètre environ de diamètre, présentant une coloration grisâtre parsemée de plaques jaunâtres assez larges. L'appendice présente des lésions ayant le même aspect.

Le foie nous paraît congestionné et son volume normal.

La rate est augmentée de volume ; elle a une longueur de 6 à 7 centimètres sur une largeur d'un demi-centimètre. Elle présente une coloration rouge vineux sombre et est parsemée sur toute sa surface de plaques jaunâtres assez larges et confluant parfois au nombre de trois ou quatre, pour constituer une plaque plus grande à bords cycliques.

Les reins paraissent normaux.

La vessie est fortement distendue par l'urine.

Centres nerveux normaux. Au niveau des méninges, ni adhérences, ni épanchement, ni inflammation.

Examen histologique des organes. — A l'examen histologique du foie, nous ne constatons que de la congestion caractérisée par de la dilatation des vaisseaux.

L'examen de la rate montre que les lésions que nous avons remarquées à l'autopsie sont constituées par des amas formés de cellules embryonnaires ou de leucocytes sans constitution propre disséminés sans ordre dans la pulpe splénique.

Dans l'intestin, les coupes correspondant aux lésions signalées présentent également ces mêmes amas leucocytaires qui se trouvent placés immédiatement dans la couche musculieuse et dans la couche immédiatement sous-jacente qui était augmentée de volume. La couche muqueuse n'a pas paru présenter de lésions.

A l'examen de ces coupes fait après coloration par la méthode de la thionine phéniquée, nous avons vu des agents microbiens ayant la forme de diplocoques ou de coccobacilles.

Examens bactériologiques. — Avec du sang du cœur, du suc prélevé dans le foie et la rate, il a été fait des frottis et pratiqué desensemencements sur bouillon et gélose.

Ces frottis examinés au microscope nous donnent les résultats suivants :

Frottis de rate colorés à la thionine phéniquée : quelques diplocoques.

Frottis de rate colorés par la méthode de Gram : diplocoques prenant le Gram.

Frottis de rate colorés par le Ziehl-Nelsen : pas de bacilles tuberculeux, pas de diplocoques.

Frottis de sang du cœur colorés les uns par la thionine phéniquée, les autres par la méthode de Gram : pas de microbes.

Le 19 décembre, nous avons également ensemencé :

Du suc de la rate sur gélose et sur bouillon.

Du suc du foie sur gélose et sur bouillon.

Du sang du cœur sur gélose et sur bouillon.

L'examen de ces divers ensemencements, pratiqué deux jours plus tard, nous a donné les résultats suivants :

Les tubes de bouillon ensemencés avec du suc de rate et de foie sont troubles avec au fond un léger dépôt blanc pulvérulent. Au microscope, nous décelons dans ce bouillon une forme microbienne que nous croyons ce jour-là (car la suite a démontré qu'il n'en était pas ainsi) pouvoir rapprocher des diplocoques ne prenant pas le Gram et qui nous montre quelques formes en chaînettes.

Le bouillon ensemencé avec le sang du cœur ne présente aucun développement.

La gélose ensemencée avec du suc du foie et de la rate présente un développement de colonies blanches, arrondies, acuminées au centre, réunies en trainées et sont constituées par un microbe entièrement semblable à celui qui a poussé sur bouillon et que nous prenons pour du diplocoque ne prenant pas le Gram.

La gélose ensemencée avec du sang du cœur ne présente aucun développement.

On reporte sur bouillon, sérum gélatinisé et gélose une colonie prise sur la gélose ensemencée avec du suc de rate. Quand nous pratiquons l'examen de ces ensemencements, nous observons les caractères suivants :

Le bouillon est nettement trouble avec un léger dépôt blanc au fond du tube. Sur le sérum gélatinisé le long des stries d'ensemencement on peut observer un développement assez abondant de trainées blanc-grisâtre, humides, surélevées par rapport au milieu, opaques. Sur la gélose, nous notons un développement analogue à celui que nous avons décrit plus haut.

L'examen microscopique de ces diverses cultures nous y fait voir des formes rappelant le diplocoque ne prenant pas le Gram, des bacilles assez longs à extrémités arrondies et à centre clair, des formes qui paraissent intermédiaires à ces deux aspects, enfin on peut noter quelques formes streptobacillaires.

Des réensemencements successifs et des séparations minutieuses sur gélose, bouillon et sérum gélatinisé nous ont donné toujours le même résultat à l'examen microscopique, nous avons simplement noté une différence dans l'aspect des cultures sur bouillon qui se sont présentées à la longue de la façon suivante : Bouillon clair avec dépôt blanc floconneux puis pulvérulent au fond du tube et grumeaux assez volumineux flottant dans la masse du liquide. Ce microbe n'est donc pas du diplocoque semblable à celui que nous avons déposé sur la surface dénudée du vésicatoire mais une espèce coccobacillaire. Dans le but de tenter l'identification de cette forme microbienne, nous l'avons ensemencée sur divers milieux.

En lait, le bacille s'est développé sans donner lieu à la coagulation du milieu.

En bouillon lactosé carbonaté, nous avons obtenu un léger développement du microbe qui se présentait de la façon suivante : liquide clair avec, à la surface, un léger voile grisâtre adhérent aux parois du tube.

Sur gélatine en piqure, à la température du laboratoire, nous avons obtenu la liquéfaction du milieu le long du trajet de pénétration,

liquéfaction qui se présente sous la forme d'un clou à pointe inférieure.

Sur gélatine en surface en boîte de Pétri à la température du laboratoire, développement d'un semis considérable de petites colonies punctiformes ressemblant à des gouttes de rosée, les plus volumineuses atteignant 1 millimètre à 1 millimètre et demi de diamètre. Pas de liquéfaction du milieu. Nous n'avons pas pu pousser plus loin l'identification de ce microbe.

Ce lapin se trouvait, comme on l'a vu, infecté par un coccobacille qui n'a rien de commun avec le diplocoque que nous avons inoculé à la face interne de l'oreille. La mort de ce lapin ne saurait donc être comptée à l'actif de la virulence de ce diplocoque.

EXPÉRIENCE III

Le 20 novembre, on injecte sous la peau de l'abdomen d'un lapin de 2 kil. 500, 1 cc. d'émulsion en bouillon d'une culture de l'échantillon α de diplocoque sur sérum gélatinisé.

Le lendemain et les jours suivants, le lapin n'a présenté aucun signe local ou général ; le 2 décembre, il pesait 2 kil. 400.

Le 4 janvier : Le même lapin a été saigné à la veine marginale de l'oreille, afin de pouvoir utiliser son sérum dans nos expériences d'agglutination. Après cette saignée, nous lui avons injecté à nouveau sous la peau 4 cc. de la même culture de l'échantillon α de diplocoque en bouillon-sérum.

Le lendemain et les jours suivants, nous n'avons pas noté d'induration ou tout autre signe au niveau du point d'inoculation, sa température rectale a varié entre 36,5 et 37,4 ; toutefois le 9 janvier, nous avons noté une élévation de température de 37,8. Pendant tout ce temps, le poids de l'animal en expérience a varié entre 2 kil. 430 et 2 kil. 590.

Le 20 janvier, il pèse 2 kil. 590.

EXPÉRIENCE IV

Le 20 novembre, inoculation intrapéritonéale à un lapin du poids de 3 kil., de 4 cc. d'émulsion en bouillon d'une culture de l'échantillon α sur sérum gélatinisé datant de quarante-huit heures.

Le lendemain et les jours suivants, nous avons noté seulement un peu d'amaigrissement; en effet, le 2 décembre, le lapin en expérience pesait 2 kil. 500; dans la suite, son état est resté stationnaire et n'avons rien eu de particulier à signaler.

Poids le 20 janvier : 2 kil. 520.

EXPÉRIENCE V

Le 20 novembre, inoculation sous la dure-mère après trépanation à un lapin du poids de 4 kil. 800 d'un $1/2$ cc. d'émulsion en bouillon d'une culture de l'échantillon α de diplocoque sur sérum gélatinisé datant de quarante-huit heures.

Dans la suite, nous n'avons noté rien de particulier, il n'a pas varié de poids et localement n'a manifesté aucun symptôme.

Poids le 20 janvier : 4 kil. 550.

EXPÉRIENCE VI

Le 18 décembre, apposition d'un vésicatoire sur l'oreille d'un lapin du poids de 4 kil. 900.

Le 19 décembre, le vésicatoire a pris. Sur la plaie qui résulte de l'ablation de la pellicule d'épiderme soulevée par le liquide de la phlyctène, on fait un frottis avec les cultures de l'échantillon β de diplocoque développées sur deux tubes de sérum gélatinisé dont l'ensemencement remonte à quarante-huit heures.

Le 20 décembre, l'oreille du lapin en expérience présente une fausse membrane peu épaisse qui recouvre toute la plaie. Placée dans l'eau, cette fausse membrane ne se dissout pas. Température rectale du lapin : 38,1.

Ensemencement d'une parcelle de fausse membrane sur sérum gélatinisé, gélose et bouillon.

Le 21 décembre, le lapin se tient blotti dans un coin de sa cage. La fausse membrane que nous avons observée hier est plus épaisse; on en pratique un nouvel ensemencement sur gélose et sérum gélatinisé. Température rectale : 38,9.

Le 22 décembre, le lapin se tient toujours blotti dans un coin de sa cage, il maigrit. La fausse membrane existe toujours.

Le 23 décembre, le lapin maigrit toujours, il pèse actuellement 1 kil. 700. Sa température rectale est 37,9. La fausse membrane est desséchée, la plaie cicatrisée.

On pratique la saignée de l'oreille saine et on enseme avec le sang aseptiquement recueilli de la gélose du bouillon et du sérum gélatinisé.

Le 25 décembre, le lapin maigrit toujours. Son poids est de 1 kil. 650. Sa température rectale est 38°.

Le 26 décembre, la température rectale du lapin est 37,8.

Le 28 décembre, l'amaigrissement augmente. Poids actuel : 1 kil. 610. Température rectale : 36,7.

Le 1^{er} janvier, poids du lapin : 1 kil. 520. Température rectale : 36,5. Depuis qu'il maigrit, le lapin continue à peu bouger dans sa cage.

Le 3 janvier, poids : 1 kil. 430. Température rectale : 37°.

Le 4 janvier, poids : 1 kil. 500. Température rectale : 36,9.

Le 5 janvier, poids : 1 kil. 400. Température rectale : 37°.

Le 7 janvier, poids : 1 kil. 530. Température rectale : 37,1.

Le 9 janvier, poids : 1 kil. 470. Température rectale : 37,7.

Le 20 janvier, poids : 1 kil. 750.

Nous avons pratiqué au cours de notre expérience les examens bactériologiques qui s'y rapportaient, nous allons en donner l'exposé.

Examens bactériologiques. — Le 20 décembre, ensemencement des produits de râclage de la fausse membrane, sur sérum gélatinisé, gélose et bouillon.

Le 21 décembre, les tubes de sérum gélatinisé et gélose ne présentent aucun développement. Le tube de sérum est trouble et le microscope nous y montre du diplocoque prenant le Gram.

Ce jour-là, on aensemencé sur gélose et sérum gélatinisé des produits de râclage de la fausse membrane.

Le 22 décembre, examen des tubes ensemencés hier. Le tube de sérum présente un développement assez considérable de petites colonies blanc jaunâtre, humides, surélevées par rapport au milieu, isolées et qui sont fournies par du diplocoque prenant le Gram ayant, sauf cette particularité, l'aspect du diplocoque dont nous poursuivons l'étude. Le tube de gélose présente des colonies blanches réunies en groupes, quelques-unes isolées, humides, surélevées par rapport au milieu, opaques. Leur examen microscopique nous y fait découvrir du diplocoque prenant le Gram et du staphylocoque.

On pratique une séparation sur bouillon, sérum gélatinisé et gélose, de colonies provenant du sérum gélatinisé ensemencé le 21 décembre.

Le 27 décembre, examen des tubes ensemencés le 22 décembre.

Sérum gélatinisé liquéfié en partie.

Gélose, cinq colonies rondes, acuminées au centre, très larges, environ 7 à 8 millimètres de diamètre à bord régulièrement circulaire de coloration blanc luisant, opaques. Au microscope, nous y voyons du diplocoque prenant mal le Gram. Réensemencement d'une partie de la colonie examinée sur un tube de sérum.

Bouillon trouble, dépôt pulvérulent au fond du tube; au microscope : diplocoques prenant le Gram.

Le 28 décembre, le tube de sérum gélatinisé ensemencé hier présente un développement de colonies blanches ayant conflué en traînées le long des traits d'ensemencement et qui nous montrent des diplocoques prenant le Gram.

Le 29 décembre, réensemencement sur bouillon et gélose de colonies prises sur le sérum gélatinisé examiné hier.

Le 2 janvier 1908, examen des ensemencements du 29 décembre.

Sur la gélose, nous trouvons au microscope une sorte de staphylocoque à grains inégaux, quelques-uns groupés en diplocoques, prenant les uns nettement le Gram, la majeure partie le prenant mal. Ce résultat est la conclusion tirée de l'examen pratiqué séparément de

plusieurs colonies rondes, blanches, à bords très nets, à surface brillante, opaques, quelques-unes ayant conflué en trainées, mais deux ou trois étant nettement séparées. Réensemencement sur un tube de sérum gélatinisé d'une colonie dont une partie a été examinée au microscope.

Le bouillon est trouble et nous montre au microscope des diplocoques prenant le Gram.

Le 4 janvier, examen du tube de sérum gélatinisé ensemencé le 2 janvier : développement le long des stries d'ensemencement de trainées blanchâtres à surface humide d'une largeur d'un millimètre et demi environ et qui, à l'examen microscopique, nous présentent des diplocoques prenant le Gram et quelques éléments diplococciques ne prenant pas le Gram groupés en amas, quelques-uns en tétracoques. Réensemencement sur un tube de sérum gélatinisé.

Le 5 janvier, développement analogue à celui décrit hier et qui nous montre du diplocoque prenant le Gram. Réensemencement sur un tube de sérum gélatinisé.

Le 6 janvier, l'aspect de la culture est pareil à celui décrit le 4 janvier, mais l'examen microscopique nous montre des diplocoques prenant le Gram entourés d'une auréole réfringente. Réensemencement sur un tube de sérum après dilution dans un tube de bouillon.

Le 7 janvier, l'examen des tubes ensemencés hier nous montre le bouillon trouble et le sérum gélatinisé recouvert de petites colonies, rondes, blanches, humides, surélevées par rapport au milieu. Dans l'un et l'autre milieu, nous décelons au microscope des diplocoques prenant le Gram auréolés, disposés quelques-uns en chaînettes courtes, les autres en tétracoques.

A noter qu'au bout de quarante-huit heures environ tous les tubes de sérum gélatinisés ensemencés avec le diplocoque prenant le Gram ont présenté un degré plus ou moins grand de liquéfaction.

Le 12 janvier, le tube de sérum gélatinisé ensemencé le 7 janvier, et qui les jours suivants avait montré un développement abondant de diplocoques prenant le Gram, est presque complètement liquéfié et toute trace de culture a disparu à sa surface.

Nous reprenons alors le tube de sérum gélatinisé ensemencé le 6 janvier et procédons à l'examen de l'une des colonies blanches,

humides, elliptiques entourées d'une zone qui commence à se liquéfier, qui persistent encore sur la partie du milieu qui est encore solide. Nous y découvrons bon nombre de diplocoques ne prenant pas le Gram, quelques diplocoques prenant mal le Gram et quelques diplocoques prenant bien le Gram.

Nous réenseménçons le reste de la colonie examinée sur bouillon et gélose. Cette fois-ci l'examen pratiqué le 13 janvier nous montre un staphylocoque prenant très nettement le Gram. Nous pensons donc que nous nous trouvons en présence d'espèces microbiennes étrangères.

Les tubes de bouillon, sérum gélatinisé et gélose ensemencés avec le sang recueilli lors de la saignée pratiquée le 23 décembre, sont restés stériles.

Résultats des expériences.

De ces expériences et de celles de M. le D^r Bellile découlent un certain nombre de conséquences que nous allons tâcher de mettre en lumière.

En premier lieu, nous devons noter l'action pathogène de ces diplocoques; en effet, M. le D^r Bellile a déterminé assez rapidement la mort de certains de ses animaux d'expérimentation. Le lapin inoculé dans la circulation générale par la veine de l'oreille avec 1 cc. d'une émulsion en bouillon de culture sur sérum gélatinisé meurt en neuf jours. La mort survient au bout de douze jours pour le lapin inoculé dans le péritoine avec 4 cc. d'une culture en bouillon. Egalemeut par inoculation sous-duremérienne de 1 cc. d'une culture en bouillon, le docteur Bellile a vu la mort du chien en expérience survenir en seize jours. Enfin il a noté la mort en trois jours d'un lapin sur l'oreille duquel il avait produit une fausse membrane.

Dans nos cas si la mort n'est pas survenue, nous avons noté des modifications légères dans l'état de nos animaux d'expérience.

M. le D^r Bellile a noté que la virulence du microbe varie avec

les divers échantillons étudiés. C'est ainsi que, dans sa première série d'expériences, l'échantillon C produisait des effets démontrant une virulence très grande, tandis que l'échantillon A ne produisait que des effets légers. Quant à l'échantillon B, il n'a pas produit d'effet ; il était donc très peu virulent. De même, les échantillons que nous possédions étaient inférieurs de virulence à ceux de M. le D^r Bellile, puisque, dans les mêmes conditions, nous n'avons noté que des troubles peu accentués et que, dans le seul cas de mort que nous ayons vu, elle est survenue un mois après l'inoculation et que nous découvrions à l'examen bactériologique des organes, un microbe étranger.

A remarquer également que, dans notre expérience VI, le lapin à qui nous avons fait une fausse membrane avec l'échantillon B vit encore.

Le degré de la virulence paraît bien établi quand on l'étudie à un moment déterminé. Dans sa deuxième série d'expériences, notre prédécesseur, voulant produire des fausses membranes, a utilisé les mêmes échantillons A, B, C qu'il avait utilisés dans la première série. Or, cette fois-ci encore, les échantillons A et B ne produisent que des troubles légers, tandis que la culture C entraîne encore la mort d'un lapin. Par inoculation intrapéritonéale, le même microbe détermine la mort du lapin VIII, après qu'il a été isolé à l'autopsie du lapin VI. Au bout de quelque temps, cette virulence semble diminuer avec les réensemencements successifs, et c'est ainsi que le lapin X, inoculé dans les mêmes conditions que le lapin VI, mais un mois plus tard, n'a été nullement influencé.

« Ces diplocôques vivent dans le sang », dit M. le D^r Bellile. Et en effet, dans toutes ses expériences, il a retrouvé le microbe dans le sang, soit qu'il le recueillît dans la veine de l'oreille des lapins vivants, soit qu'il le recueillît après leur mort dans le cœur. Nous n'avons pu obtenir ce résultat. Tous nos ensemencements sont restés stériles ; aucun de nos frottis de sang ne nous a montré les diplocoques en question. Dans nos frottis d'organes provenant de l'autopsie du lapin de notre expérience II, nous avons trouvé quelques diplocoques présentant la forme des

diplocoques étudiés, mais prenant le Gram. N'étions-nous pas en présence d'un diplocoque différent de celui qui nous avait servi à produire la fausse membrane?

Des expériences VI et X de M. le D^r Bellile, il résulte un fait intéressant. Contrairement à ce que fait le bacille de Löffler, les diplocoques se généralisent et en effet le microbe a été retrouvé dans les sucs organiques du lapin VI et dans le sang de la veine marginale de l'oreille du lapin X.

A la suite de l'inoculation sous la peau des diplocoques, nous n'avons noté, pas plus que M. le D^r Bellile, de signes particuliers. La réaction du péritoine a été nulle dans notre expérience, et dans celle de notre prédécesseur, qui attribue la mort du lapin inoculé à la généralisation du microbe, le péritoine était à peine chagriné.

Les lésions d'organes produites par le microbe consistaient surtout en congestions plus ou moins accentuées.

De même que les diplocoques semblent produire chez l'homme de fausses membranes, ainsi que nous en donnons une observation clinique plus loin, de même, expérimentalement, nous avons reproduit, à la suite de M. le D^r Bellile, des fausses membranes épaisses, ne se dissolvant pas dans l'eau, sur des oreilles de lapin dénudées par l'apposition d'un vésicatoire et frottées de cultures de diplocoque.

Les lapins trépanés auxquels il a été inoculé des diplocoques sous la dure-mère n'ont pas présenté de réaction appréciable. Le chien inoculé dans les mêmes conditions par M. le D^r Bellile, mais avec une culture très ancienne et ayant par conséquent perdu beaucoup de sa virulence, n'a présenté aucune lésion caractéristique des méninges. Dans les lobes frontaux, on observait un abcès cérébral important et contenant des diplocoques et des staphylocoques blancs. On trouvait également l'agent microbien inoculé dans le tissu cérébral, au niveau de la corne d'Ammon; il n'a pas été retrouvé dans le sang ni dans le liquide céphalo-rachidien.

Recherche des phénomènes d'agglutination.

Afin de pousser le plus loin possible la différenciation des diplocoques que nous étudions, nous avons recherché le pouvoir agglutinatif du sérum d'un animal que nous avons inoculé avec l'échantillon α , vis-à-vis d'abord des divers autres échantillons dont nous disposions et vis-à-vis du méningocoque et du diplococcus catarrhalis.

A cet effet, nous avons recueilli, le 4 janvier, du sérum du lapin inoculé, le 20 novembre, sous la peau : c'est notre sérum n° 1.

Après avoir recueilli ce sérum, nous avons inoculé, le 4 janvier 1908 par conséquent, ce même lapin avec 4 cc. d'une culture en bouillon du même échantillon; huit jours après, le 12 janvier, une nouvelle saignée nous a permis de recueillir à nouveau du sérum : c'est notre sérum n° 2.

Les diverses cultures employées étaient toutes développées sur gélose-ascite.

EXPÉRIENCES AVEC LE MÉNINGOCOQUE

RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

1. *Essai avec sérum n° 1.* — Nous faisons une émulsion dans un verre de montre stérilisé, avec une öse chargée de culture de méningocoque (qui n'a pas pu être revivifiée) dans une certaine quantité de sérum physiologique, de façon à obtenir une émulsion laiteuse. A une goutte de cette émulsion, nous mélangeons une goutte de sérum n° 1; une autre goutte d'émulsion est placée à côté, sur la même lame, pour servir de préparation témoin. La préparation mélange et la préparation témoin sont recouvertes toutes deux d'une lamelle et lutées à la paraffine. Dix minutes après, nous procédons à l'examen microscopique et notons les résultats suivants :

Préparation témoin : Diplocoques séparés ne paraissant pas mobiles. Quelques pseudo-agglutinats formés par 2 à 3 diplocoques.

Préparation mélange : Amas formés de 10 à 12 diplocoques présentant entre eux des espaces libres.

Demi-heure après, résultats similaires; une heure après, agglutinats spontanés dans la préparation témoin.

II. *Essai avec sérum n° 2.* — A une goutte de la même émulsion, nous mélangeons une goutte de sérum n° 2.

Dans ce cas encore, dix minutes après :

Préparation témoin : Quelques pseudo-agglutinats de 2 à 3 diplocoques comme précédemment.

Préparation mélange : Nombreux amas de 10 à 20 éléments, quelques-uns très volumineux.

Mêmes résultats que précédemment pour l'examen ultérieur.

L'examen goutte pour goutte a été fait avec du sérum normal, on a obtenu des résultats similaires, avec cette différence que les agglutinations se sont produites d'une façon un peu plus tardive.

Nous avons fait également des mélanges avec du sérum de lapin n° 2 et des cultures de méningocoque au 1/10, 1/20, 1/30, 1/50 ; après douze heures d'étuve, les trois premiers seuls ont été éclaircis. Il semblerait qu'il y ait tendance à l'agglutination, mais en présence de la production d'agglutinats spontanés dans la préparation microscopique témoin, nous ne saurions affirmer qu'il y a agglutination.

EXPÉRIENCES AVEC LE DIPLOCOCCUS CATHARRALIS

Une émulsion de culture vivante de catharralis a été essayée par les sérums n° 1 et n° 2. Nous donnons ici le résultat de ces expériences, qui ont porté sur deux cultures différentes du même microbe.

Première culture.

1° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

I. *Essai avec sérum n° 1.* — Avec une émulsion de ce microbe, faite suivant la technique indiquée, nous montons deux préparations dont l'une sert de témoin et l'autre est formée par le mélange d'une goutte d'émulsion et d'une goutte de sérum n° 1, après dix minutes de contact.

Préparation témoin : Quelques agglutinats formés par la réunion

de trois ou quatre petits diplocoques séparés par des espaces vides, mais aussi des diplocoques nettement isolés.

Préparation mélange : Amas nombreux et volumineux formés par la réunion de 12 à 15 diplocoques.

II. *Essai avec le sérum n° 2.* — A une goutte de la même émulsion, nous mélangeons une goutte de sérum n° 2. Dans ce cas encore, dix minutes après :

Préparation témoin : Quelques agglutinats formés par la réunion de trois à quatre petits diplocoques séparés par des espaces vides, mais aussi des diplocoques nettement isolés.

Préparation mélange : Amas nombreux et volumineux formés par la réunion de 12 à 15 diplocoques, séparés par des espaces vides.

Après deux heures, l'aspect des préparations témoins n'a pas changé.

2° RECHERCHE DU POUVOIR AGGLUTINATIF.

Nous avons fait des préparations en tube au dixième, vingtième, trentième et cinquantième.

Au bout de douze heures d'étuve, ces tubes examinés par transparence nous ont permis de noter les résultats suivants avec le sérum n° 2 :

Témoin : Pas d'éclaircissement. Dépôt léger à la face inférieure du tube.

T. 1/10 : Éclaircissement assez notable et dépôt apparent.

T. 1/20 : Éclaircissement notable et dépôt plus compact.

T. 1/30 : Éclaircissement très net et dépôt abondant.

T. 1/50 : Semblable à T. 1/30.

Culture de six jours.

RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

I. *Essai avec sérum n° 1.* — Avec une émulsion de ce microbe faite suivant la technique indiquée, nous montons deux préparations dont l'une sert de témoin et l'autre est formée par un mélange d'une goutte d'émulsion et d'une goutte de sérum n° 1. Après dix minutes de contact :

Préparation témoin : Diplocoques libres nettement séparés mais

quelques petits amas formés par la réunion de deux ou trois diplocoques.

Préparation mélange : Nombreux et larges amas de diplocoques formés par la réunion d'une quinzaine de ces éléments microbiens.

II. *Essai avec sérum n° 2. — Préparation témoin et préparation mélange* : Résultats analogues à ceux obtenus avec le sérum n° 1.

Résultats analogues pour une durée de deux heures.

Il n'a été fait ici qu'un examen microscopique.

ACTION DU SÉRUM D'UN LAPIN NORMAL SUR LE DIPLOCOCCUS CATHARRALIS

1° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

Après quinze minutes de contact : Les deux préparations témoin et mélange nous paraissent identiques.

Après trente minutes de contact : Les deux préparations témoin et mélange nous paraissent à peu près identiques, cependant peut-être quelques agglutinats plus nombreux dans la préparation mélange.

Après une heure et demie de contact : Nous notons dans la préparation mélange seule des amas assez nets.

2° RECHERCHES DE L'AGGLUTINATION AU 1/10.

Après douze heures de contact à l'étuve. *Tube témoin* : pas d'éclaircissement notable. *Tube mélange* : à peu près semblable au témoin. Ce résultat nous a paru d'autant plus net, que nous avons préparé en même temps un tube mélange au dixième avec du sérum n° 2 du lapin, auquel nous avons pu le comparer.

EXPÉRIENCES AVEC L'ÉCHANTILLON γ DE DIPLOCOQUE NE PRENANT PAS LE GRAM

1° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

I. *Essai avec le sérum n° 1.* — Avec une émulsion de ce microbe, faite suivant la technique indiquée, nous montons deux préparations dont l'une sert de témoin, l'autre est formée par le mélange d'une goutte d'émulsion et d'une goutte de sérum n° 1. Au bout de 10 minutes :

Préparation témoin : diplocoques libres, mais quelques-uns réunis en amas de deux ou trois.

Préparation mélange : amas d'une quinzaine de diplocoques séparés par des espaces clairs.

II. *Essai avec le sérum n° 2.* — *Préparation témoin* et *préparation mélange* : mêmes résultats qu'avec le sérum n° 1.

Résultats analogues pour une durée de deux heures.

2° RECHERCHE DU POUVOIR AGGLUTINATIF.

Toujours par la même technique, nous avons préparé des tubes au dixième, vingtième, trentième et cinquantième avec le diplocoque γ et du sérum n° 2. Au bout de 12 heures d'étuve, nous avons noté les résultats suivants :

Témoin : Eclaircissement avec dépôt léger.

T. 1/10 : Eclaircissement très net et dépôt pulvérulent.

T. 1/20 : Eclaircissement notable et dépôt pulvérulent.

T. 1/30 : Eclaircissement net et dépôt notable.

T. 1/50 : Eclaircissement apparent.

ACTION DU SÉRUM D'UN LAPIN NORMAL SUR LE DIPLOCOQUE γ

1° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

Dès notre premier examen, au bout de 15 minutes de contact, les préparations témoin et mélange nous paraissent semblables, présentant toutes deux des amas assez volumineux.

2° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION AU 1/10.

Après 12 heures de contact à l'étuve, les tubes témoin et mélange nous paraissent tous deux éclaircis également, cependant avec un précipité peut-être plus compact dans le tube mélange.

EXPÉRIENCE AVEC L'ÉCHANTILLON α DE DIPLOCOQUE NE PRENANT PAS LE GRAM

RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

Essai avec le sérum n° 2. — Avec une émulsion de ce microbe, faite suivant la technique indiquée, nous montons deux préparations dont l'une sert de témoin et l'autre est formée par le mélange d'une

goutte d'émulsion et d'une goutte de sérum n° 2. Au bout de dix minutes :

Préparation témoin : Nous notons des pseudo-agglutinats formés de trois ou quatre diplocoques, mais nous y voyons aussi un grand nombre de ces diplocoques libres.

Préparation mélange : Amas de dix à quinze diplocoques séparés par des espaces clairs.

Résultats analogues pour une durée de deux heures.

ACTION DU SÉRUM D'UN LAPIN NORMAL SUR LE DIPLOCOQUE α

1° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION GOUTTE POUR GOUTTE.

Après quinze minutes de contact. — *Préparation témoin* : Pseudo-agglutinats assez volumineux.

Préparation mélange : Présente également des agglutinats semblables à témoin.

Après une heure et demie de contact, les préparations témoin et mélange paraissent identiques.

2° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION AU 1/10.

Après douze heures de contact à l'étuve, le *tube témoin* est éclairci et le *tube mélange* également. Cependant le précipité de ce dernier tube nous paraît plus compact que celui du tube témoin.

En ce qui concerne les essais d'agglutination de sérum n° 1 et n° 2 avec nos diplocoques, nous ne pouvons rien conclure de certain en présence de la production de pseudo-agglutinats spontanés dans les préparations microscopiques témoins et dans nos émulsions témoins.

De ces différentes recherches, que nous aurions voulu rendre plus nombreuses, il se dégage un point assez net. C'est que le sérum du lapin inoculé avec le diplocoque α paraît agglutiner au moins au 1/50 une culture vivante de *diplococcus catharralis*, nous devons donc admettre que ce microbe pourrait être rapproché des *diplococcus catharralis*.

CHAPITRE III

Observation.

Grâce à l'obligeance de M. le professeur Moussous, que nous tenons à remercier ici de l'affabilité avec laquelle il nous a accueilli dans son service, il nous a été possible de suivre l'évolution d'une angine pseudo-membraneuse, dans laquelle l'examen bactériologique nous a montré du diplocoque ne prenant pas le Gram et que nous reproduisons *in extenso*.

OBSERVATION

Angine pseudo-membraneuse.

Paul L..., 22 mois, de Bègles.

Antécédents héréditaires. — Grands-parents paternels : Père décédé, mère bien portante. Grands-parents maternels : bien portants.

Les parents de l'enfant se portent bien ; trois enfants : une fille, 10 ans, qui a eu le croup à 8 ans ; un frère mort à 4 ans des suites de la rougeole.

Antécédents personnels. — Né à terme. Accouchement normal. Nourri au sein par sa mère. Dentition normale, sans complications.

L'enfant fréquentait une crèche où sévit en ce moment la diphtérie. Un enfant qui fréquentait la même crèche est mort le 18 décembre 1907 à l'Hôpital des Enfants, pavillon de la diphtérie, sans qu'on ait pu pratiquer l'examen bactériologique de sa gorge.

Histoire de la maladie. — Le 16 décembre, la mère s'aperçoit que l'enfant a une toux rauque, elle le purge ; l'enfant ne mange pas, il

se plaint de la gorge. Dans la nuit du 17 au 18, l'enfant respire difficilement, il est oppressé, peu à peu la dyspnée augmente. Le 18, le médecin consulté conseille d'amener l'enfant à l'hôpital. Il arrive dans l'après-midi du même jour à l'Hôpital des Enfants, où on observe que l'enfant a une dyspnée assez considérable, un peu de tirage, le fond de sa gorge est rouge, ses amygdales sont grosses, rouge violacé, présentant quelques points blancs, nous dit l'interne de garde. Injection hypodermique de sérum antidiphtérique, un ensemenement est adressé à l'Institut Pasteur de Bordeaux.

Le 19 décembre, l'enfant a toujours du tirage, il présente des fausses membranes dans le fond de la gorge. Le tubage du larynx a été pratiqué dans l'après-midi. Le diagnostic porté dans le service, d'après l'observation des symptômes cliniques, a été angine pseudo-membraneuse diphtérique.

La température a été ce jour-là : le matin, 38°2 ; le soir, 38°8.

Le 20, nous pratiquons l'examen des tubes ensemenés ; le 18, un seul présente un développement en semis de petites colonies punctiformes, séparées, blanc grisâtre, surélevées par rapport au milieu et qui nous montrent à l'examen microscopique seulement les diplocoques ne prenant pas le Gram que nous étudions.

Etat actuel. — Le 20 décembre, nous examinons le malade, il présente un peu de dyspnée quoique tubé, il tousse de temps en temps d'une toux rauque.

A l'examen de sa gorge, nous observons que la coloration du fond est légèrement rouge, les deux amygdales sont volumineuses et l'amygdale gauche présente deux petites plaques blanches paraissant assez épaisses et consistantes, d'un diamètre d'environ 5 à 6 millimètres. La température a été ce jour-là : le matin, 38,2 ; le soir 38,4.

Le 21, à 9 h. 30 du matin, l'enfant détubé depuis le matin a encore un peu de dyspnée et tousse rauque une fois pendant notre examen. Le fond de sa gorge nous montre des amygdales augmentées de volume mais de coloration normale, les deux plaques blanches observées hier matin sur l'amygdale gauche ont totalement disparu.

La température a été ce jour-là le matin, 38,2 ; le soir, 37,4.

Le 22, rien de particulier à signaler sinon que la température a été le matin, 38,4 et le soir, 37,2.

Le 23, l'enfant est toujours un peu abattu mais ne présente plus aucun signe local, il respire bien, ses amygdales seules restent un peu augmentées de volume. La température a été le matin, 37,6; le soir, 38,6.

Le 24, le petit malade tousse; à l'auscultation des poumons, on trouve un peu de bronchite, ce qui expliquerait la température d'hier soir; l'état local se maintient bon.

Le 25, le malade a toujours de la bronchite, il tousse. T. le matin, 37,2; le soir, 38,4.

Le 26, le malade, tousse encore. T. le matin, 37,2; le soir, 37,4.

Le 27, le malade tousse légèrement; il est gai et joue assis sur son lit. L'état local se maintient toujours bon. T. le matin, 37,2; le soir, 38,2.

Le 28, T. le matin, 37,4; le soir, 37,2. La toux a encore diminué. L'état général est bon.

Le 29, T. le matin, 37,4; le soir, 37,2.

Le 30, T. le matin, 37,2; le soir, 37,2. L'enfant ne tousse plus, il paraît complètement guéri.

Le 1^{er} janvier 1908, T. le matin, 37°; le soir, 37,2.

Le 2, T. le matin, 36,9; le soir, 37,4.

Le 3, l'enfant quitte l'hôpital le matin, il est guéri.

CHAPITRE IV

Essai d'identification.

Nous venons de voir que les diplocoques que nous étudions peuvent être extraits d'angines pseudo-membraneuses sérieuses et cela vient corroborer le fait expérimental que nous avons observé de la production de fausses membranes sur les oreilles de lapins. Nous nous trouvons donc en présence d'un microbe pathogène et il est intéressant pour nous de savoir s'il se rencontre souvent dans les angines suspectes. C'est pourquoi nous donnons les tableaux statistiques suivants dont les uns ont été établis par M. le Dr Bellile et les autres par nous-même, d'après les registres de l'Institut Pasteur de Bordeaux.

Le tableau A donne un aperçu de la fréquence et du pourcentage des diplocoques ne prenant pas le Gram, de 1895 à 1907.

Le tableau B nous renseigne sur la fréquence et le pourcentage des diplocoques ne prenant pas le Gram, pendant l'année 1905, durant laquelle on a trouvé le moins souvent les diplocoques ne prenant pas le Gram.

Le tableau C est conçu dans le même but, mais pour l'année 1899, qui est une de celles où l'on a trouvé le plus souvent les diplocoques ne prenant pas le Gram.

Le tableau E donne également la fréquence et le pourcentage des diplocoques ne prenant pas le Gram, par trimestres, durant l'année 1907.

Les tableaux D et F donnent l'un et l'autre la fréquence des divers microbes trouvés dans lesensemencements d'angine pendant les années 1899 et 1907.

Tableau A.

Années	Nombre d'examens pratiqués	Fréquence du diplocoque	Pourcentage
1895	792	»	»
1896	628	5	0,79
1897	650	168	25,84
1898	657	212	32,26
1899	1.056	215	20,36
1900	1.085	108	9,95
1901	828	31	3,74
1902	716	22	3,07
1903	943	19	2,01
1904	753	12	1,59
1905	679	5	0,73
1906	716	26	3,64
1907	808	54	6,68

Tableau B (année 1905).

Périodes	Nombre d'examens pratiqués	Fréquence du diplocoque	Pourcentage
Janvier-mars. . . .	231	10	4,32
Avril-juin	180	3	1,66
Juillet-septembre . .	125	2	1,60
Octobre-décembre. .	180	11	6,11

Tableau C (année 1899).

Périodes	Nombre d'examens pratiqués	Fréquence du diplocoque	Pourcentage
Janvier-mars. . . .	275	63	22,90
Avril-juin	294	61	20,74
Juillet-septembre . .	212	34	16
Octobre-décembre. .	265	57	21,50

Tableau D (année 1899 : 1056 examens).

Microbes rencontrés	Fréquence
Diplocoque ne prenant pas le Gram	215
Bacille diphtérique	586
Streptocoque	228
Staphylocoque	349
Diplocoque prenant le Gram.	93

Pneumocoque.	52
Pneumobacille de Friedlander.	30
Bacterium coli.	33
Bacilles non diphtériques.	15
Streptobacilles	6
Sarcines.	12
Levûres	10
Leptothrix.	10
Spirilles.	4
Diplostreptocoque prenant le Gram	6

Tableau E (année 1907).

Périodes	Nombre d'examens pratiqués	Fréquence du diplocoque	Pourcentage
Janvier-mars. . . .	232	5	2,15
Avril-juin	251	17	6,77
Juillet-septembre . .	132	4	3,03
Octobre-décembre. .	286	28	9,77

Tableau F (année 1907 : 808 examens).

Microbes rencontrés	Fréquence
Diplocoques ne prenant pas le Gram	54
Diphthérie	425
Staphylocoques	400
Streptocoques.	277
Diplocoques prenant le Gram	112
Microcoques.	109
Levûres.	15
Bacilles non diphtériques	31
Pneumocoques	6

De l'examen de ces tableaux, il résulte que le diplocoque ne prenant pas le Gram se rencontre plus ou moins fréquemment suivant les années. Si jusqu'en 1895 on ne le trouve pas signalé, il faut croire que ce fait est dû à ce que l'attention n'avait pas été attirée sur lui, ce qui d'ailleurs n'étonne pas si l'on se rappelle que dans la méthode de Gram le diplocoque en question se colore très peu par l'éosine. Mais à partir de 1896, nos statistiques acquièrent une grande valeur, car M. le professeur Ferré a veillé à ce que les diplocoques étudiés soient recherchés et

notés sérieusement. Enfin, les tableaux B, C et E nous montrent une augmentation de la fréquence du microbe pendant la période qui s'étend d'octobre à juin, c'est-à-dire pendant la saison froide.

Il est probable que ce diplocoque peut vivre à l'état saprophytique dans le naso-pharynx, et que sauf le cas de contagion où l'apport de l'agent microbien a été direct, il faut qu'un groupe de circonstances favorisantes vienne augmenter la virulence du microbe, diminuer la résistance de l'organisme ou rendre le milieu favorable à la pullulation du germe pour qu'il devienne nuisible.

Mais une question se pose; ce diplocoque, en supposant qu'il soit le même rencontré dans tous les cas, borne-t-il son rôle pathogène à la production d'angines ou est-il susceptible dans certaines conditions de produire d'autres affections? Sa morphologie et sa réaction négative au Gram le rapprochent du méningocoque de Weichselbaum et du diplococcus catharralis, nous allons essayer, dans la suite de ce chapitre, de comparer nos diplocoques à ces deux microbes en rappelant au fur et à mesure de nos comparaisons les opinions des divers auteurs.

Nous adopterons le plan suivant pour l'étude des rapports et dissemblances des microbes que nous comparons :

Habitat. Réaction au Gram. Morphologie. Caractères des cultures. Généralisation comparée des microbes en présence. Expérimentation. Virulence. Agglutination.

HABITAT. — Le méningocoque a été souvent signalé, depuis sa découverte, dans la gorge et les fosses nasales de personnes atteintes de méningite cérébro-spinale ou de personnes saines ayant vécu dans l'entourage de malades ou même n'ayant jamais approché de malades.

Fürbringer en 1896, Leider en 1897, Scherer, Slavik, Eysler et Schiff en 1898, ont déjà signalé la présence du méningocoque dans les fosses nasales et la gorge d'individus malades et sains. De même en 1898, MM. Antony et Ferré l'ont signalé dans le mucus nasal de malades. En 1900, Berdach, au cours de l'épidémie de Trifail, en Syrie, a trouvé plusieurs fois le méningo-

coque dans le mucus nasal de malades et de personnes saines qui les entouraient. Griffon et Gaudy, en 1901, publient une observation d'après laquelle ils ont isolé, à l'état de pureté, du nez et de la gorge d'un sujet atteint de méningite cérébro-spinale, deux fois à quinze jours d'intervalle, le méningocoque. Dans la même année, Busquet signale que l'on trouve le méningocoque dans le mucus nasal des malades atteints de méningite cérébro-spinale. En 1903, Sorgente a retrouvé le méningocoque dans le nez d'un malade atteint de méningite cérébro-spinale. Frédérick T. Lord signale un cas de rhinite purulente s'accompagnant de troubles de l'état général et de fièvre, et dont la durée a été de plus de trois semaines, dans lequel l'examen bactériologique a fait voir un diplocoque en grains de café décoloré par le Gram et offrant, en culture, les caractères du diplocoque de Weichselbaum. H. Jæger (de Berlin) rappelle avoir isolé du mucus nasal le diplocoque de la méningite. Kiefer, en manipulant des cultures pures de méningocoque, a pris une rhinite purulente aiguë.

En 1903, von Lingelsheim assure qu'il a isolé en cultures pures le méningocoque déterminé par agglutination positive dans le naso-pharynx de 146 malades sur 635, et chez 26 personnes bien portantes sur 287. La même année, W.-J. Elser signale la présence du méningocoque dans le mucus du nez ou de la gorge, 6 fois dans 22 cas.

En 1906, Ostermann a examiné au point de vue bactériologique la cavité naso-pharyngienne chez 24 personnes appartenant à des familles où il y a eu des cas de méningite. Sur ces 24 sujets, 17 étaient porteurs de méningocoques. L'identité de ces derniers était chaque fois établie par les cultures pures et l'agglutination par sérum spécifique. Hasslauer (de Munich) a retrouvé le méningocoque dans la gorge et les fosses nasales des malades et des personnes de leur entourage; il conclut de ce fait que ce serait par le nez et par la bouche que le microbe pénétrerait et que se ferait la contagion. Vansteenberghé et Grysez partagent cette manière de voir; ils ont trouvé le méningocoque dans plusieurs cas bénins de rhinite et de sinusite, ils

l'ont également trouvé dans les sécrétions nasales de personnes saines les unes ayant été en contact avec les malades, les autres absolument étrangères à tout foyer épidémique.

En 1907, Goodwin et A.-I. von Solly citent des cas dans lesquels on voit que le méningocoque a été isolé dans le mucus naso-pharyngien de malades atteints de méningite cérébro-spinale, de personnes ayant approché ces malades et enfin de personnes n'ayant jamais eu de contact avec des sujets atteints de méningite cérébro-spinale.

Mais il faut noter toutefois qu'Albrecht et Gohn, élèves de Weichselbaum, prétendent que le diplocoque rencontré ainsi dans la gorge et le nez est un microbe distinct, le micrococcus catarrhalis, possédant des caractères de culture un peu différents.

Il semble donc établi, par cet aperçu historique, que l'on rencontre le méningocoque non seulement dans la gorge et le nez de malades atteints de méningite cérébro-spinale, mais encore chez des individus sains ayant vécu auprès de malades ou même n'en ayant jamais fréquenté. Ceci est un point commun avec les diplocoques que l'on trouve souvent dans les angines. A noter également les cas que nous avons rapportés dans lesquels le méningocoque a produit des rhinites et sinusites sans produire la méningite cérébro-spinale, c'est-à-dire des affections locales que l'on peut rapprocher des angines dans lesquelles on retrouve nos diplocoques. Toutefois, nous devons signaler ce fait que la fréquence relativement grande des diplocoques de l'angine à Bordeaux ne correspond guère à la rareté, dans cette région, des épidémies de méningite cérébro-spinale.

RÉACTION AU GRAM. — Nous avons vu, au cours de notre travail, que nos diplocoques n'avaient jamais été colorés par le Gram pendant nos recherches, c'était donc un point qui pouvait les rapprocher ou les distinguer du méningocoque de Weichselbaum. Nous nous sommes donc demandé quelle était la manière d'être de ce dernier microbe vis-à-vis du Gram et dans ce but nous avons consulté ce qui a été écrit à ce sujet.

Le microbe que Weichselbaum a décrit en 1887 sous le nom

de « *diplococcus intracellularis meningitidis* » était caractérisé surtout par ce fait qu'il ne prenait jamais le Gram. Cette opinion ne fut pas admise par tous, et en 1894, Jæger a isolé un diplocoque ressemblant morphologiquement au gonocoque, mais prenant le Gram et qu'il n'hésita pas à identifier au méningocoque. Heubner en 1896, isola également un diplocoque prenant le Gram semblable par ailleurs au méningocoque et qui, injecté à la chèvre, produisit la méningite cérébro-spinale. Ces deux auteurs s'entendirent donc pour identifier leur diplocoque à celui de Weichselbaum et lui donnèrent le nom de « *Meningococcus intracellularis* ». Bon nombre d'auteurs se sont rangés à l'avis de Jæger et Heubner, et parmi eux nous pouvons citer : Hibler, Urban, Hünemann, Henke, Eisendrath, Holdheim, Kamen. Toutefois Bezançon et Griffon cherchèrent à distinguer ce microbe du méningocoque, et Kiefer, Kister, Kichensky, Berdach, Fronz, Still, Class trouvèrent les caractères donnés par Weichselbaum et non ceux donnés par Jæger et ses partisans. Egalement parmi les auteurs américains qui ont suivi de grandes épidémies, nous pouvons citer les noms de Osler 16 cas, Faber 31 cas, Councilmann Mallory et Wright 111 cas, qui ont trouvé que le méningocoque ne prenait pas le Gram ainsi que le veut Weichselbaum. Netter se montre également partisan de cette manière de voir.

En 1898, MM. Antony et Ferré ont publié le résultat des recherches qu'ils effectuèrent lors de l'épidémie de Bayonne (1896-1897). Dans le mucus nasal d'un malade ils ont trouvé un diplocoque en grain de café ne prenant pas le Gram, et capsulé. Enfin, dans desensemencements *post mortem* de pus provenant de la convexité des hémisphères cérébraux du même malade, ils ont trouvé des diplocoques capsulés, intracellulaires, rappelant la forme du méningocoque, mais tantôt prenant le Gram, tantôt ne le prenant pas. Ajoutons que ce diplocoque était souvent associé à d'autres microbes tels que pneumocoques, staphylocoques et particulièrement à un diplobacille que M. Simonin a estimé semblable à celui qu'il a décrit et qui se rapproche également du diplobacille signalé par MM. Achard et

Lœper dans le liquide céphalo-rachidien de deux malades atteints de fièvre zostérienne. En présence de ces faits, MM. Antony et Ferré se demandent si les deux agents microbiens diplococciques n'ont pas des relations plus ou moins étroites.

Albrecht et Gohn ont maintenu en 1903 l'opinion de leur maître sur le méningocoque. Frédérick T. Lord, la même année, isole d'une rhinite purulente un diplocoque ne prenant pas le Gram offrant en culture les caractères du diplocoque de Weichselbaum. Charles Lapierre, dans 15 cas de méningite cérébro-spinale, isole le méningocoque et note que ce dernier tantôt prend le Gram, tantôt ne le prend pas. Rist, dans un article paru dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, combat les partisans de la variabilité du méningocoque et prétend que ce dernier ne prend jamais le Gram.

En 1904, Annibal Bettencourt et Carlos França, de l'Institut royal de bactériologie de Lisbonne, signalent le méningocoque comme ne prenant pas de Gram.

En 1906, Schötmüller, qui base son appréciation sur l'étude de 46 cas de méningite cérébro-spinale, observés dans les dix dernières années, note que tous les échantillons de méningocoque obtenus répondaient entièrement à la description de Weichselbaum, tous se décolorent par le Gram et jamais Schötmüller n'a pu observer de modifications au cours de cultures ultérieures. Aussi s'élève-t-il contre la prétendue variabilité du méningocoque; les divers cocci prenant le Gram, décrits par Jæger, Heubner, etc., doivent être considérés comme de simples saprophytes, sans valeur étiologique. Manteufel dit que le méningocoque ne prend jamais le Gram et que le microbe prenant le Gram qu'il a isolé, ressemblant morphologiquement au méningocoque, n'est qu'une impureté. J. Bruckner et C. Chriéteanu partagent la manière de voir de Weichselbaum. Sorgente, par des expériences d'agglutination, Vansteenbergh et Grysez en 1906, grâce à des inoculations, ont abouti à l'identification du méningocoque décrit par Weichselbaum et de celui décrit par Jæger et Heubner. En effet, ces derniers, chez un malade qui mourut en deux jours de méningite cérébro-spinale, isolèrent

un méningocoque typique, qui reproduisit expérimentalement chez un lapin inoculé sous la dure-mère les signes de la méningite cérébro-spinale de l'homme. Or ce méningocoque, qui *in vivo* et dans les premières cultures prenait le Gram, perdait cette propriété en même temps que sa virulence, avec le temps. W.-J. Elser, de New-York, dans l'épidémie qu'il a pu observer, a toujours trouvé que le *diplococcus intracellularis meningitidis* répondait par tous ces caractères et particulièrement par sa réaction négative au Gram à la description donnée par Weichselbaum. Il fit des cultures avec le mucus du nez et de la gorge dans 22 cas pris au hasard : le méningocoque y fut isolé 6 fois. D'autres cocci ne prenant pas le Gram, mais différant du méningocoque, furent isolés de la gorge et du nez ; on les classa provisoirement comme *diplococcus catarrhalis*. En résumé, de cet aperçu historique, il résulte que la question n'est pas tout à fait tranchée et que si Weichselbaum compte bon nombre de partisans, nombreux sont aussi ceux qui partagent l'opinion de Jæger et Heubner.

En ce qui concerne les diplocoques trouvés en dehors de toute évolution méningitique, il y a aussi des variétés à considérer. Si nous nous reportons à nos observations et à celles de M. le Dr Bellile, nous voyons que ce dernier a noté des variations de son diplocoque qui tantôt prend le Gram et tantôt ne le prend pas, tandis que nous n'avons noté aucun changement, nos diplocoques n'ayant jamais pris le Gram. La seule conclusion à tirer de cela est que l'on ne saurait baser le diagnostic de ces diplocoques ni celui du méningocoque sur leur manière d'être vis-à-vis de la méthode de Gram. Pourquoi, d'ailleurs, vouloir en faire un caractère distinctif incontestable ? Il existe en effet d'autres agents pathogènes, comme le bacille diphtérique, dont le diagnostic est basé en grande partie sur cette méthode et qui parfois se décolorent assez facilement, si l'on prolonge un peu trop l'action de l'alcool absolu ou si l'on emploie une teinture trop peu active.

MORPHOLOGIE. — Les diplocoques qui font l'objet de notre travail se présentent à nous sous forme de deux grains aplatis sur leurs

bords qui se regardent et séparés par un espace clair, quelquefois ils se présentent en tétracoques. Quelquefois ils sont entourés par une auréole. Le méningocoque se présente sous les mêmes aspects et il en est de même du diplococcus catarrhalis. Mais M. le Dr Bellile a décrit une forme diplostreptococcique du microbe en bouillon, que nous n'avons pas trouvée et qui n'a pas été souvent signalée dans la littérature pour le méningocoque et les diplocoques qui lui ressemblent. En effet, c'est en 1903 seulement que Charles Lapierre attire l'attention sur ce fait que le méningocoque peut se présenter sous la forme de longues chaînettes. A part Bezançon et Griffon qui ont remarqué que le méningocoque, dans le sérum de lapin jeune, se cultive facilement en chaînettes et en amas « comme s'il était spontanément agglutiné » et qui le différencient ainsi du pneumocoque, qui sur le même milieu pousse toujours en diplocoques isolés dans tout le liquide, nous n'avons pas trouvé cette forme citée. Tandis que Ruppel (1906) et Bruckner et Christéanu affirment que jamais le méningocoque ne se met en chaînettes.

CARACTÈRES DES CULTURES. — Les cultures des diplocoques ne prenant pas le Gram et celles du méningocoque sont soumises aux mêmes difficultés. En effet, les deux microbes se développent difficilement au début et il faut à l'un et à l'autre ainsi qu'au diplococcus catarrhalis des milieux de choix pour se développer. Pour les uns et les autres ces milieux sont le sérum gélatinisé, la gélose-ascite, le bouillon-sérum et le bouillon-ascite. Tous se développent mieux sur les milieux solides inclinés que dans les milieux liquides. Toutefois nous devons signaler deux différences que nous avons notées : l'un de nos échantillons de diplocoques, l'échantillon γ , contrairement à ce que nous avons noté jusque-là, a donné un trouble de toute la masse du bouillon sur lequel nous l'avions ensemencé, nous devons ajouter toutefois que, quarante-huit heures après, l'aspect de la culture était identique à celui que nous avons observé le plus souvent et à celle du méningocoque et du diplococcus catarrhalis. Sur gélose et en gélose-ascite, les colonies de nos diplocoques avaient l'air plus sèches, moins adhérentes au milieu et étaient plus faciles à

prendre avec l'öse que les colonies de méningocoque et de *diplococcus catarrhalis* qui étaient plus visqueuses et lui étaient plus adhérentes. Ces faits signalés, il nous semble inutile de passer en revue tous les caractères des cultures que nous avons faites sur les divers milieux, cultures qui ont toujours rappelé celles du méningocoque et du *diplococcus catarrhalis*.

Toutefois il y a quelque intérêt, croyons-nous, à rappeler ici le procédé suivant employé par M. le D^r Bellile pour régénérer les cultures sur gélose qui, ainsi que nous l'avons signalé en temps opportun, s'appauvrissent au bout d'un certain nombre de réensemencements; il consiste à délayer, avant de les réensemencer, les colonies, dans un tube de bouillon qui d'ailleurs généralement ne présente dans la suite aucun développement. Nous avons pu apprécier ce procédé qui nous a donné de bons résultats. Pour expliquer l'action de ce procédé, M. le D^r Bellile a proposé une hypothèse : « Sans doute il faut admettre, dit-il, » à la surface du microbe, quand il est habitué à la gélose, la » présence d'un anticorps, susceptible de retarder et même » d'arrêter sa reproduction. Le passage sur bouillon aurait » pour effet de laver en quelque sorte le corps microbien, de le » débarrasser en totalité ou en partie de cette substance empê- » chante, plus ou moins soluble dans ce milieu ». Cette explication paraît vraisemblable. Toujours est-il que le fait existe et peut-être pourrait-on appliquer ce procédé à la culture du gonocoque ou du méningocoque, puisque ces microbes ont entre eux nombre d'analogies.

GÉNÉRALISATION DES DIPLOCOQUES NE PRENANT PAS LE GRAM ET DU MÉNINGOCOQUE. — On a pu voir par la lecture des expériences de M. le D^r Bellile que ce dernier a trouvé le diplocoque qui fait le sujet de son étude dans le sang et les organes de tous les animaux sur lesquels il a expérimenté. Afin de comparer au méningocoque nos diplocoques, nous avons parcouru la bibliographie de la question à ce sujet.

Lors de ses premières expériences, en 1887, jamais Weichselbaum n'a trouvé dans le sang et les organes des animaux qu'il avait inoculés, le *diplococcus intracellularis*, il l'a

retrouvé seulement dans le pus d'un abcès cérébral chez un chien mort le jour même de l'inoculation. Thiercelin et Rosenthal ont retrouvé le méningocoque dans le sang pendant la vie des malades atteints de méningite cérébro-spinale. Erick-E. Faber dit que sur 60 cas de méningite à méningocoques, dans quatre cas observés l'ensemencement, après la mort, du foie, de la rate et des reins a pu être fait; il n'a jamais donné lieu au développement de cultures de méningocoque. Sorgente a pu isoler du sang et de l'urine d'un malade le méningocoque. Von Luigelsheim rapporte que sur 126 examens de sang de malades la séro-réaction n'a montré que 31 fois la présence du méningocoque. Il l'a retrouvé également dans le sang et le pus d'un singe chez lequel il reproduisit expérimentalement la méningite cérébro-spinale. Elser, de New-York, retrouva dix fois le méningocoque dans 41 cultures de sang. Bruckner et Christéanu l'ont retrouvé également dans le sang périphérique des lapins inoculés par eux, quelques heures après l'inoculation. Pour notre part, nous n'avons jamais retrouvé nos diplocoques dans les cultures de sang que nous avons tentées après chaque inoculation. De telle sorte que nous ne pouvons tirer qu'une analogie de ce chef, le fait que les deux microbes peuvent se généraliser, mais pas toujours.

EXPÉRIMENTATION. — En somme, jusqu'à présent, il ne nous a pas été possible d'identifier nos diplocoques au méningocoque. Nous aurions trouvé un appoint sérieux dans l'expérimentation, si nous avions pu retrouver les symptômes de la méningite cérébro-spinale chez les animaux que nous avons inoculés. Malheureusement, ni M. le Dr Bellile, ni nous ne sommes arrivés à ce résultat, car si le chien que notre prédécesseur avait trépané est mort, après avoir présenté des symptômes intéressants (parésie du train postérieur, vomissements, etc.), il n'a retrouvé à l'autopsie qu'un abcès cérébral, sans lésion appréciable des méninges. Il y avait bien une légère augmentation du liquide céphalo rachidien, mais il n'a pu y déceler le diplocoque ne prenant pas le Gram, cependant retrouvé en plein tissu cérébral, au niveau de la corne d'Ammon.

VIRULENCE. — Bruckner et Christéanu, par des passages répétés sur lapins et des cultures sur gélose-sérum, ont pu faire varier la virulence du méningocoque assez facilement.

Dans l'expérience XII de M. le Dr Bellile, on n'a pas noté une différence bien sensible entre celle du méningocoque et celle de son diplocoque. Vansteenberghé et Grysez ont constaté aussi que, parmi les méningocoques qu'ils ont isolés du mucus nasopharyngien, les uns étaient très virulents tandis que les autres ne l'étaient pas. Aussi leur opinion est-elle que le méningocoque est un germe banal le plus souvent avirulent pour l'homme, mais qui peut, dans certaines conditions, voir sa virulence augmenter et produire alors une auto-infection méningococcique rappelant l'auto-infection pneumococcique. C'est aussi l'opinion des auteurs qui ont étudié la virulence des méningocoques isolés chez les personnes saines qui avaient approché des malades atteints de méningite cérébro-spinale ou qui même n'en avaient jamais fréquenté.

AGGLUTINATION. — Nous avons essayé l'étude de l'agglutination des diplocoques dont nous poursuivions l'étude sans parvenir à obtenir les résultats que nous espérions en tirer. Il nous a donc paru bon de prendre sur leurs travaux l'avis des auteurs qui se sont occupés de la question du diagnostic du méningocoque de Weichselbaum et du diplococcus catarrhalis d'avec les autres microbes à peu près semblables, au moins morphologiquement.

Nous avons pu noter au cours de nos recherches bibliographiques un groupe d'auteurs qui donnent une très grande importance à cette agglutination prise comme moyen de diagnostic.

Jæger, en 1903, poursuivant toujours l'identification de son méningocoque à celui de Weichselbaum, est parvenu à ce résultat par la séro-réaction. Dès maintenant, déclare Jæger, il est devenu possible d'établir le diagnostic de la méningite cérébro-spinale, par l'examen bactériologique des sécrétions du nez, puisque le sérum agglutinant suffit pour y différencier le méningocoque spécifique de tous les saprophytes du mucus nasal.

De même Sorgente, en 1905, à la suite de Heubner et basant son opinion sur des expériences qui reposent sur le phénomène d'agglutination, aboutit à cette conclusion que : non seulement les deux méningocoques de Weichselbaum et de Jæger-Heubner sont identiques, mais qu'ils diffèrent essentiellement de tout autre diplocoque qui ne serait pas isolé du liquide cérébro-spinal.

Jochmann est aussi de cet avis et dit, en 1906, être arrivé à pouvoir distinguer avec certitude, par ce procédé, les méningocoques vrais de ceux qui ne le sont pas.

Hassläuer, de Munich, est aussi catégorique et prétend que pour démontrer la présence de méningocoques dans le nez, il ne suffit pas de se contenter d'un examen microscopique, car on trouve dans le nez d'autres microbes qui lui ressemblent et notamment le *diplococcus catarrhalis*; la seule démonstration rigoureuse est pour lui celle qui comporte la culture et l'épreuve de l'agglutination.

Au congrès d'hygiène et de-démographie de Berlin, en 1907, le Dr W. Kolle, de Berne, a déclaré que le diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale ne peut être posé d'une manière certaine que lorsqu'on est arrivé à isoler une culture pure de méningocoque et que cette culture a été étudiée au moyen de toutes les méthodes biologiques actuellement connues; on recherchera, entr'autres, comment elle réagit vis-à-vis d'un sérum antiméningococcique très actif. On procèdera plus particulièrement de cette manière toutes les fois qu'il s'agira de démontrer la présence du méningocoque dans les sécrétions naso-pharyngiennes.

Mais tous les auteurs n'attachent pas une importance aussi grande à la séro-réaction comme moyen de différenciation du méningocoque des espèces similaires, témoin l'opinion de E.-K. Dunham. Ce dernier, en effet, classe les diplocoques ne prenant pas le Gram qu'il a trouvés dans le nez et la gorge, en quatre catégories :

1° Culture riche, plus épaisse que celle du *diplococcus intracellularis*. Donnant une bonne suspension en eau salée après filtration sur papier. Agglutinée à un taux très bas (de 1/20 à

1/50) par un sérum de cheval immunisé contre le *diplococcus intracellularis*, qui est agglutiné de 1/500 à 1/1000.

2° Culture très cohérente et adhérente à la gélose, suspension difficile à faire, et arrêtée par filtration sur papier, de sorte que l'on ne peut pas faire convenablement la séro-réaction.

3° Cultures donnant en 1 à 3 jours une fluorescence verte-jaune à la gélose.

4° Un groupe indistinguable de prime abord du *diplococcus intracellularis*. Il comprend deux sous-groupes, dont le premier rappelle le *micrococcus catarrhalis*, et le second est apparenté, sinon identique, au *diplococcus intracellularis*. Les suspensions du premier sous-groupe ont une tendance à la sédimentation naturelle, tandis que celles du second se maintiennent beaucoup plus longtemps.

Cette tendance naturelle à l'agglutination rend illusoirs les épreuves de séro-réaction. Elles permettent simplement de constater qu'un certain nombre de diplocoques isolés dans le nez et la gorge se comportent comme le *diplococcus intracellularis* au point de vue de l'agglutination. Le *diplococcus intracellularis* serait caractérisé par sa difficulté à filtrer et à précipiter.

La différenciation se ferait plus sûrement par la réaction de fermentation. Pour cela, on emploie un milieu spécial ainsi constitué : mélange de bouillon nutritif contenant 1 p. 100 de dextrose et de sérum de brebis dilué dans trois fois son volume d'eau, le tout coloré par la teinture de tournesol. En vingt-quatre heures le *diplococcus intracellularis* à 37° donne de l'acide sans amener la coagulation du milieu. Il range alors les diplocoques de la gorge en trois classes :

1° Les diplocoques qui se conduisent comme le *méningocoque* ;

2° Ceux qui produisent de l'acide avec coagulation du milieu en vingt-quatre heures ;

3° Ceux qui ne présentent jamais la réaction acide.

Par ce procédé, Dunham est arrivé à trouver le *diplococcus intracellularis* dans les voies aériennes supérieures.

CONCLUSIONS

On a trouvé assez fréquemment, dans le service de diagnostics antidiphthériques de l'Institut Pasteur de Bordeaux, des diplocoques ne prenant pas le Gram.

Les échantillons mis à l'essai de ces diplocoques isolés en culture pure donnent, quand on les inocule sur la face interne de l'oreille d'un lapin, dénudée par un vésicatoire, des fausses membranes. Ils paraissent donc capables de contribuer à la production des angines pseudo-membraneuses. Nous avons, du reste, trouvé ce microbe à l'état de pureté dans un cas d'angine pseudo-membraneuse au début.

Ces diplocoques ont des virulences très variées. Dans l'essai de la virulence, il ne faut pas faire entrer en ligne de compte les affections qui pourraient être causées par des éléments microbiens étrangers.

Ces diplocoques paraissent appartenir à des espèces variées. Un des échantillons que nous avons observés peut être rapproché du *diplococcus catarrhalis*.

VU BON A IMPRIMER :
Le Président de la thèse,
Dr G. FERRÉ.

VU : *Le Doyen,*
A. PITRES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 22 janvier 1908.
Le Recteur de l'Académie,
R. THAMIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHARD et LÆPER. — Deux cas de fièvre zostér. avec examen micro-biologique du liquide céphalo-rachidien. Soc. méd. des Hôp. Paris, 15 mars 1901, p. 264.
- ALBRECHT et GOHN. — Contribution à l'étude des caractères morphologiques et biologiques du méningocoque intracellulaire. *Centralbl. f. Bakter.*, I Origin, XXXIII, n. 7, 1903, p. 496-510.
- *Wien. klin. Wochenschr.*, 1901, n. 41, cité par Rist in Le diplocoque de la méningite cérébro-spinale. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1903, I, n. 10, 15 juillet, p. 385.
- ANTONY et FERRÉ. — Recherches bactériologiques dans la méningite cérébro-spinale. *Arch. de méd. et pharm. militaires*, XXXI, 1898, p. 431.
- ARKWRIGHT. (J.-A.). — On variations of the meningococcus and its differenciation from other cocci occuring in the cerebro-spinal fluid. *Journ. of Hyg.*, VII, 20 mai 1907, p. 193.
- BERDACH (J.). — Bericht über di Meningitis in Trifail im Jahre 1898. *Deutsche Arch. f. Klin. med.*, XLV, p. 449-479, 1900.
- BELLILE. — Etude biologique et expérimentale d'un diplocoque pathogène des angines. *Archives de médecine navale*, XXVIII, n. 12, p. 317, 1907.
- BETTENCOURT (Annibal) et CARLOS FRANÇA (Inst. Roy. Bact. Lisbonne). — De la méningite cérébro-spinale épidémique et de son agent spécifique. *Zeitschr. f. Hyg.*, XLVI-1903, f. 3, p. 463.

- BEZANÇON et GRIFFON. — Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque, fournis par la culture dans les sérums, Soc. méd. hôp., 1898, XV, p. 887.
- BRÜCKNER et CHRISTÉANU (Bucarest). — Septicémie expérimentale par le méningocoque de Weichselbaum. C. R. Soc. Biologie, IX, 9 juin 1906, p. 988.
- BUCHANAN (R.-M.) (Glasgow). — On the differentiation of the meningococcus from other Gram negative diplococci in the naso-pharynx of cerebro-spinal fever contacts. *Lancet*, 8 juin 1907.
- BUSQUET. — Transmission du méningocoque par les voies respiratoires, *Presse médicale*, 7 août 1901.
- CANUET. — Méningite cérébro-spinale épidémique. Thèse de Paris, 1900.
- CHANTEMESSE. — *Soc. Biol.*, 17 juin 1899, cité par Rist in Le diplocoque de la méningite cérébro-spinale, *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1903, 15 juillet, I, n. 10, p. 385.
- CLASS. — *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1899, cité par Rist, in *loc. cit.*
- COUNCILMANN, MALLORY et WRIGHT. — Cerebro-spinal meningitis and its relations to other forms of meningitis. *J. Bost. Soc. Med. Sc.*, 1877, II, p. 53-57.
- DUNHAM (E.-K.). — Comparative studies of diplococci decolorized by Gram's method, obtained from the spinal fluid and from the noses of cases of epidemic cerebro-spinal meningitis. *Journ. of infect. diseases*, suppl. n. 2, février 1906, p. 10-20.
- Diagnostic du méningocoque et des microbes analogues du naso-pharynx, *Proceed. of the N. Y. path. Society*, V, f. 4-8, 1905.
- EDLER. — Sanitätsbericht der Königl. Preuss. Armée, 1884-1898, cité par Rist, *loc. cit.*
- EISENDRATH. — *Journ. of the Americ. medic. Assoc.*, 1899, cité par Rist, *loc. cit.*
- ELSER (W.-J.) (New-York). — A contribution to the study of epidemic cerebro-spinal meningitis. *Journ. of med. research.*, XIV, n. 1, nov. 1895, p. 89-107.

- EYSLER et SCHIFF. — *Centrabl. f. innere Mediz.*, XIX, cité par Rist, *loc. cit.*
- FABER (Erick-E.). — Recherches bactériologiques sur des cas de méningite cérébro-spinale à Copenhague pendant l'été de 1898. *Zeitschrift. f. Hygien.*, XXXIV, p. 254-258, 1900.
- FOLLET et SACQUÉPÉE. — Sur les septicémies en général et les septicémies méningococciques en particulier, *Presse médicale*, 20 janvier 1906.
- FRONZ. — Ueber eiterige Gelenksentzündungen im verlanfen der meningitis cerebros spinalis epidemica.
- FÜRBRINGER (P.). — Tödliche cerebrospinal meningitis, und accute Gonorrhœ. *Deutsche med., Wochenschr.*, Leipz. u. Berl., 1896, XXII, p. 424-426.
- GOLDSCHMIDT. — *Centrabl. f. Bakter.*, 1887, II, n. 22, cité par Rist, *loc. cit.*
- GOODWIN (M.-E.) et von SOLLY (A.-I.). — The frequent occurrence of meningococci in the nasal cavities of meningitis patients and of those in direct contact with them. *Journ. of infect. diseases*, suppl. n. 2, février 1906, p. 21-34.
- GORDON (M.-H.). — Report to the local government board on the Micrococcus of epidemic cerebro-spinal meningitis and its identifications. Londres, 1907, 24 p.
- GRIFFON et GAUDY. — Méningite cérébro-spinale. Cyto-diagnostic. Constataion du méningocoque dans le nez et la gorge. Guérison. *Bulletin de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, XVIII, 5 juillet 1901, p. 797.
- HASSLAUER (Munich). — De la flore microbienne du nez au cours de maladies infectieuses, surtout au cours de la méningite cérébro-spinale. *Centralbl. f. Bakter.*, I., Origin., XLI; 7 juillet 1906, p. 633-638; 24 juillet, p. 723-728; 7 août, p. 796-804.
- HENKE. — *Arb. aus dem. pathol. Instit. zu Tübingen*, 1896, cité par Rist, *loc. cit.*
- HEUBNER. — Beobachtungen und Versuche über den Meningococcus intracellularis (Weichselbaum-Jæger). *Jahrb. f. Kinderheilk.* Leipzig, vol. XLIII, p. 1-22-1906.

- HIBLER. — *Centralbl. f. Bakter.*, 1896, cité par Rist, *loc. cit.*
- HOLDENHEIM. — Beitrag zur bacteriologischen Diagnose der epidemischen Genickstarre vermittels der Lumbalpunktion. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1896, XXII, p. 550.
- HÜNERMANN. — *Zeitschr. f. klin. Med.*, vol. XXXV, cité par Rist, *loc. cit.*
- HUNTER et NUTTAL. — *Lancet*, 1901, cité par Rist, *loc. cit.*
- JÆGER. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1899, p. 472, cité par Rist, p. 472.
- Zur aetiologie der Meningitis cerebro-spinalis epidemica. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infectiouskrankh.* Leipzig, 1895, XIX, p. 351-370.
 - L'agglutination spécifique des méningocoques utilisée pour la détermination de leur variété et pour le diagnostic de la méningite épidémique. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1903, XLIV, f. 2, p. 225-242.
 - Contribution à l'étude morphologique et biologique du méningocoque intra-cellulaire. *Centralbl. f. Bakter.*, I. originale, XXXIII, n. 1, 1903, p. 23-29.
- JOCHMANN (G.) (Clin. med. Univers. Breslau). — Séro-diagnostic et sérothérapie de la méningite cérébro-spinale. *Deutsche med. Wochenschr.*, 17 mai 1906, p. 788-793.
- KAMEN. — *Centralbl. f. Bakter.*, XXIV, cité par Rist, *loc. cit.*
- KIEFER. — Zur differentialdiagnose der Erregers der epidemischen cerebrospinal meningitis und der Gonorrhoe. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1896, XXXIII, p. 628-630.
- KISCHENSKY. — Zur Aetiologie der cerebro-spinalen Meningitis. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, Iéna, 1896, VII, p. 401-421.
- KISTER. — Ueber den Meningococcus intracellularis. *Centralbl. f. Bakter.*, 1896, 1 Abt. Iéna, XX, p. 148-150.
- LAPIERRE (Charles). — Le méningocoque. *Journ. phys. et path. gén.*, V, 15 mai 1903, p. 527-538.
- Toxine, immunisation, sérum antiméningococcique. *Ibid.*, p. 547-557.
- LINGELSHIM (VON). — Rapport sur les recherches bactériologiques

- sur la méningite cérébro-spinale, faites à la station bactériologique de Beuthen O.-S. *Deutsche medic. Woch.*, 29 juin 1905, p. 1017-1020; 3 août 1905, p. 1217-1218.
- LORD (Frédéric T.). — *Diplococcus intra cellularis meningitidis* (Weichselbaum) in the nose. Report of a case without meningitidis and review of the literature. *Centralbl. f. Bakter.*, I., Origin., XXXIV, n. 7, p. 641.
- MANTEUFEL. — Essai sur l'étiologie de la méningite épidémique. *Munch. med. Woch.*, LII, 24 octobre 1905, p. 2068.
- NETTER. — Cerebrospinal meningitis in XXth Century Practice of Medicine. Vol. XVI, New-York, William Wood and C^o.
- Nouveaux cas de méningite cérébro-spinale épidémique. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1898, 3 s., XV, p. 434-436.
- Intervention du *diplococcus intracellularis meningitidis* dans l'épidémie parisienne de méningite cérébro-spinale de 1898-1899. C. R. Soc. de biol., 11^e série, I, p. 544, 17 juin 1899.
- OSLER. — *Brit. med. Journ.*, 1899. Cité par Rist, *loc. cit.*
- OSTERMANN (A.). — (Inst. hyg. Univers. Breslau). Pharyngite à ménin-gocoques comme base d'épidémie de méningite cérébro-spinale. *Deutsche mediz. Woch.*, 15 mars 1906, p. 414-419.
- RIST (É.). — Le diplocoque de la méningite cérébro-spinale. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1903, I, n. 10, 15 juillet, p. 385; n. 11, 30 juillet, p. 433.
- RIST (E.) et PARIS (A.). — Contribution à l'étude clinique et expérimentale de la méningite cérébro-spinale à diplocoques de Weichselbaum. *Arch. gén. de méd.*, 1904, n. 8, p. 449.
- SCHERER. — *Centralbl. f. Bakter*, XVII, cité par Rist, *loc. cit.*
- SCHÖTMÜLLER. — La méningite cérébro-spinale (méningite de Weichselbaum). *Munch. med. Woch.*, 22 août, 29 août, 5 septembre 1905, p. 1617, 1683, 1729.
- SIMONIN. — Un cas de méningite cérébro-spinale avec présence, dans le pus céphalo-rachidien, d'un diplo-bacille liquéfiant, mobile, ne prenant pas le Gram. *Bull. Soc. méd. hôp.*, XVIII. Paris, 19 juillet, p. 954.
- SLAVIK (cité par HEUBNER). — In Ueber der Meningococcus. *Deutsche med. Wochensch.* Leipzig u. Berl., 1897, XXII, ver-Beil, 109.

- SORGENTE (Hôp. Tiburtino, Rome). — Nouvelles recherches sur le méningocoque. *Centralbl. f. Bakt.*, I, Origin., XXXIX, 16 juin 1903, p. 1-14.
- Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni.
- Contributo alla biologia del meningococco. *Il Policlinico*, IX, 324-332, 408-428, 1902.
- STILL. — The bacteriology of the simple posterior basic meningitis of infants. *Journ. of Path. and Bakt.* Edimb. and Lond., 1898, p. 147-159.
- THIERCELIN et ROSENTHAL. — Un cas de méningite cérébrale à méningocoques avec septicémie constatée pendant la vie. *Soc. méd. des hôp.*, 17 février 1899, p. 227.
- URBAN. — Beitræg zur meningitis cerebro-spinalis epidemica. *Wien. med. Wochensch.*, 1897, XI, vii-1757, 1807, 1849, 1895.
- VANSTEENBERGHE (P.) et GRYSEZ (Inst. Past. de Lille). — Contribution à l'étude du méningocoque. *Ann. Inst. Pasteur*, XX, fasc. 1, janvier 1906, p. 69-80.
- WEICHSELBAÜM. — Ueber die Actiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis. *Fortschr. d. Med.* Berlin, 1887, p. 573-583.
- Contribution à l'histoire du diplococcus intra cellularis meningitidis et de son rôle étiologique. *Centralbl. f. Bakt.*, I, Origin., XXXIII, n. 7, 1903, p. 510-531.

